

Aus dem Bereich Hygiene und Technologie der Lebensmittel
tierischen Ursprungs der Universität München
– Tierärztliche Fakultät –
Vorstände: Prof. Dr. Dr. h.c. L. Kotter und Prof. Dr. G. Terplan

Phytoplanktontoxine (»Algtoxine«) und ihre Bedeutung für Mensch und Tier

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Ulrich Kapp
aus Wernigerode

München 1973

Aus dem Bereich Hygiene und Technologie der Lebensmittel
tierischen Ursprungs der Universität München
– Tierärztliche Fakultät –
Vorstände: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Kotter und Prof. Dr. G. Terplan

Phytoplanktontoxine (»Algentoxine«) und ihre Bedeutung für Mensch und Tier

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ulrich Kapp
aus Wernigerode

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München



Dekan: Prof. Dr. E. Dahme

Referent: Prof. Dr. G. Terplan

Korreferent: Prof. Dr. B. Gedek

Tag der Promotion: 23.2.1973

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG	1
2. GESCHICHTLICHES UND ALLGEMEINES	2
3. SCHRIFTTUM	3
3.1. Toxine von Algen des Salzwassers	3
3.1.1. Taxonomie und Morphologie der Dinoflagellaten	4
3.1.2. Taxonomie und Morphologie der Chrysophyceen	5
3.1.3. Vorkommen toxischer mariner Algen	5
3.1.4. Wachstumsfaktoren toxischer mariner Algen	6
3.1.5. Chemischer Aufbau der Toxine	9
3.1.6. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung der Toxine	12
3.1.7. Bedeutung der Toxine	16
3.1.8. Nachweis der Toxine	18
3.2. Toxine von Algen des Süßwassers	20
3.2.1. Blaualgen (Cyanophyta)	20
3.2.1.1. Nodularia spumigena	21
3.2.1.1.1. Taxonomie und Struktur	21
3.2.1.1.2. Vorkommen	21
3.2.1.1.3. Wachstumsfaktoren	21
3.2.1.1.4. Chemische Eigenschaften des Toxins und Isolierung	22
3.2.1.1.5. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung	22
3.2.1.2. Gleotricha echinulata	23
3.2.1.2.1. Taxonomie und Struktur	23
3.2.1.2.2. Vorkommen	23

3.2.1.2.3. Wachstumsfaktoren sowie chemische Eigenschaften und pharmakologische Wirkung des Toxins	24
3.2.1.3. Aphanzizomenon flos-aquae	24
3.2.1.3.1. Taxonomie und Struktur	24
3.2.1.3.2. Vorkommen	24
3.2.1.3.3. Wachstumsfaktoren	24
3.2.1.3.4. Chemische Eigenschaften des Toxins	25
3.2.1.3.5. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung	25
3.2.1.4. Anabaena flos-aquae	28
3.2.1.4.1. Taxonomie	28
3.2.1.4.2. Vorkommen	28
3.2.1.4.3. Wachstumsfaktoren	28
3.2.1.4.4. Chemische Eigenschaften des Toxins und Isolierung	29
3.2.1.4.5. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung	29
3.2.1.5. Microcystis aeruginosa	30
3.2.1.5.1. Taxonomie und Morphologie	30
3.2.1.5.2. Vorkommen	30
3.2.1.5.3. Wachstumsfaktoren	30
3.2.1.5.4. Chemische Eigenschaften des Toxins und Isolierung	31
3.2.1.5.5. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung	32
3.2.2. Süßwasserdinoflagellaten	33
3.2.3. Bedeutung und Nachweis der Süßwasseralgentoxine	33
4. DISKUSSION	34
5. ZUSAMMENFASSUNG	48
6. SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS	52

1. EINLEITUNG

Algantoxine spielen für die Gesundheit von Mensch und Tier schon lange eine beträchtliche, wenn auch meist auf bestimmte Regionen begrenzte Rolle. Die zunehmende weltweite Verknappung an Lebensmitteln und die damit verbundene Suche nach neuen Nahrungsmittelquellen führen zu einer noch intensiveren Einbeziehung der Meere als Nahrungs- und Futtermittelreservoir. Dadurch, aber auch durch die weltweite Versendung von Waren können Intoxikationen durch Algengifte den lokalen Rahmen überschreiten. Zwar ist durch Entwicklung einschlägiger Untersuchungsmethoden und der Organisation von Schutzmaßnahmen die Gefahr eingeschränkt worden, dennoch werden auch in jüngerer Zeit immer wieder bei Mensch und Tier Erkrankungen und Todesfälle nach der Aufnahme von algantoxinhaltigen Nahrungs- und Futtermitteln bzw. Trinkwasser bekannt.

Um das Risiko beurteilen zu können, das diese Vergiftungen auch gegenwärtig bilden, ist es notwendig, das bestehende Schrifttum über Algantoxine und deren Wirkung auf den Säugetierorganismus zu sammeln und auszuwerten. Dabei muß auch die Frage geprüft werden, inwieweit Nahrungsmittel, die insbesondere von landwirtschaftlichen Nutztieren stammen, von denen mit Futter oder Wasser Algantoxine aufgenommen wurden, für den Konsumenten eine Gefahr bilden.

2. GESCHICHTLICHES UND ALLGEMEINES

Vergiftungen beim Menschen nach Schalentiergenuß werden seit 200 Jahren aus vielen Teilen der Welt beschrieben. Der älteste Bericht über eine Muschelvergiftung stammt aus dem Jahre 1778, als auf Kapitän George Vancouvers Schiff nach Muschelgenuß an der Küste Britisch-Kolumbiens die Mannschaft erkrankte und einer starb (SCHANTZ, 1960). 1885 trat in der Nähe von Wilhelmshaven eine Massenvergiftung nach dem Genuß von Muscheln (*Mytilus edulis*) auf, wobei von 22 Personen 5 starben (SOMMER und MEYER, 1937). Letztere konnten eine Vergiftung nach Muschelgenuß bei San Francisco aufklären und als eigentliche Ursache das Gift des Dinoflagellaten *Gonyaulax catenella* identifizieren. Dieselben Autoren (1937) sammelten auch Daten von 243 Fällen von Muschelvergiftungen zwischen 1929 und 1936. Weitere Angaben über Erkrankungen durch Schalentiere machten AKIBA und HATTORI (1949) in Japan, TENNANT et al. (1955) aus Quebec, BOND und MEDCOF (1958) aus New-Brunswick und eine Zusammenfassung aller bekannten Fälle von 1793 bis 1958 mit Orts- und Zeitangabe, Anzahl der Erkrankungen und der Todesfälle stellten McFARREN et al. (1960) zusammen.

Auch in neuerer Zeit wurden Erkrankungen gemeldet, und zwar aus Nordostengland, wo 80 Personen erkrankten (McCOLLUM et al., 1968; ROBINSON, 1968).

SALKOWSKY (1885), BRIEGER (1889) und THESEN (1902) waren die ersten, die sich näher mit den Muschelvergiftungen und deren vermeintlichen Muscheltoxinen befaßten, während SOMMER und MEYER (1937) dann Dinoflagellaten mit den Vergiftungen in Verbindung brachten.

Schilderungen über Trinkwasservergiftungen in Verbindung mit Blaualgenblüten liegen 80 Jahre zurück. Eine Zusammenfassung aller bekannt gewordenen Fälle findet sich bei FITCH et al. (1934). FRANCIS (1878) bringt die früheste Beschreibung einer Nodularia-spumigena-Blüte, bei der Schafe, Schweine, Hunde und Pferde starben. NELSON (1903 bis 1904) brachte Aphanizomenon in Verbindung mit Rindersterben in Minnesota. TISDALE (1931) und VELDEE (1931) beschreiben Fälle von Gastroenteritiden beim Menschen. SCHWIMMER und SCHWIMMER (1964) geben einen Rückblick auf Fälle von gastrointestinalen, dermatologischen, respiratorischen und allergischen Antworten auf blaugüne Algen. Die im Salz- und Süßwasser lebenden toxinbildenden Algen produzieren nur sporadisch unter bestimmten Bedingungen Toxine, deren Erforschung noch unvollständig ist oder in den Anfängen steht. Erkrankungen unbekannter Genese versucht man gelegentlich mit Algentoxinen in Verbindung zu bringen.

Im Hinblick auf die zugrunde liegende Fragestellung ist es zweckmäßig, bei der Auswertung der Literatur von den Standorten der Algen, dem Salzwasser bzw. dem Süßwasser auszugehen.

3. SCHRIFTTUM

3.1. Toxine von Algen des Salzwassers

Im Salzwasser wird das Phytoplankton hauptsächlich durch Diatomeen, Blaualgen und Dinoflagellaten gebildet (FOTT, 1971). Zur Toxinbildung scheinen von diesen nach bisherigen Erkenntnissen nur einige den Dinoflagellaten zugeordnete Algen in der

Lage zu sein. Im Brackwasser wird von *Prymnesium parvum* Carter (Chrysophyceae) ein nur für Fische toxisches Stoffwechselprodukt gebildet. Toxinbildende Algen sind zu jeder Zeit im Plankton vorhanden, aber nur während einer "Blüte" werden sie gefährlich ("red-tide"). Weichtiere ernähren sich auch von diesen Algen und werden damit für den Menschen zu einer Gefahr, wenn sie zur Zeit der Wasserfärbung genossen werden.

3.1.1. Taxonomie und Morphologie der Dinoflagellaten

Zu den giftigen Dinoflagellaten gehören die Gattungen *Gonyaulax* und *Gymnodinium*. Sie sind einzureihen in die Ordnung Peridinales (Dinoflagellaten), Unterklasse Dinophycidae, Klasse Dinophyceae und Stamm der Chromophyta.

Nach FOTT (1971) gibt es die Dinoflagellaten als nackte (unbewaffnete) und als bewaffnete Form. Letztere besitzen einen Panzer, der aus verschiedenen polysaccharidhaltigen Plättchen zusammengesetzt ist. Form und Anzahl dieser Plättchen liefern Hinweise zur Bestimmung der einzelnen Arten. Bei nackten wie bei bewaffneten Arten werden der obere und untere Teil durch eine Rinne und der untere zusätzlich durch eine Vertikalrinne getrennt. In den Furchen befindliche Geißeln dienen der Fortbewegung. Dinoflagellaten bilden in der Ruheperiode sehr widerstandsfähige Zysten. Ihre Fortpflanzung geschieht ungeschlechtlich durch Teilung. Einige Arten schließen sich dabei zu Ketten zusammen.

Die Gattung *Gonyaulax* kommt in 40 größtenteils marinen Arten vor. Ihre Größenordnung liegt bei 200 bis 300 μm . Sie sind gepanzert und bilden häufig Ketten aus mehreren Individuen. Von diesen 40 Arten produzieren fünf Toxine.

Gymnodinium lebt in etwa 130 Arten in Meer- und Süßwasser und ist ebenfalls gepanzert. Die marinen Arten sind mitunter stark gefärbt und bis zu 200 μm groß. Nur zwei von diesen sind als toxisch beschrieben worden (ABBOTT und BALLANTINE, 1957; McFARREN et al., 1965).

3.1.2. Taxonomie und Morphologie der Chrysophyceen

Prymnesium parvum ist der Familie der Prymnesiaceae, der Ordnung Chrysomonades, der Klasse der Chrysophyceae und dem Stamm Chromophyta zugeordnet.

Prymnesium ist eine einzeln lebende Monade in der Größenordnung von ca. 7 bis 8 μm , die zwei gleich lange Geißeln hat, die zum Schwimmen dienen und einem Geißel-ähnlichen Faden, ein sogenanntes Haptonema. Letzteres befähigt sie, sich an Fischkiemen festzuheften. Sie lebt häufig im brackigen Wasser.

3.1.3. Vorkommen toxischer mariner Algen

PRAKASH und MEDCOF (1962) beschreiben, daß das Auftreten der meisten giftigen Algenblüten nördlich von 30° nördlicher und südlich von 30° südlicher Breite liegt. PRAKASH (1963 und 1967) fand heraus, daß das Gift der Venus- und Kammuscheln in der Bay of Fundy durch Gonyaulax tamarensis erzeugt wird. McCOLLUM et al. (1968) und ROBINSON (1968) brachten einen Ausbruch von Massenvergiftungen in England ebenfalls mit Gonyaulax tamarensis in Zusammenhang. An der Küste Britisch-Kolumbiens fanden PRAKASH und TAYLOR (1966) das Gift der Spezies Gonyaulax acatenella Whedon und Kofoed. Das Auftreten von Gonyaulax acatenella wurde zuerst von SOMMER und MEYER (1937) und

SOMMER et al. (1937) in der Nähe von San Francisco beschrieben, während an der Südküste von Californien *Gonyaulax polyedra* Stein (SCHRADIE und BLISS, 1962) auftauchte. Im Golf von Mexiko wurde ein anderer Dinoflagellat gefunden, *Gonyaulax monilata* (CONNELL und CROSS, 1950), der für Fische giftig war. ABBOTT und BALLANTINE (1957) fanden im Englischen Kanal *Gymnodinium veneficum* Ballantine. An der Küste Westfloridas ist *Gymnodinium breve* für eine Muschelvergiftung verantwortlich (McFARREN et al., 1965). Letzterer verursacht auch im Golf von Mexiko viele "red-tides".

Prymnesium parvum verursachte nach ungehemmtem Wachstum Fischsterben in der Zuidersee in Holland (LIEBERT und DEERNS, 1920), in Brackwassergebieten von Dänemark (OTTERSTROM und STEEMANN NIELSEN, 1939), Palästina (REICH und ASCHNER, 1947) und Bulgarien (VALKANOW, 1960). Auch in Brackwassergebieten in England und an der Ostsee wurde über Vergiftungen durch *Prymnesium* berichtet.

3.1.4. Wachstumsfaktoren toxischer mariner Algen

Über die Faktoren und deren Zusammenspiel als Ursache ungehemmten Wachstums der Algen, der "Blüte", besteht noch keine Klarheit. Sicher ist nur, daß Salzgehalt, Temperatur des Wassers und die Dauer der Sonnenlichteinwirkung bedeutenden Einfluß haben. CLARK (1968) meint, es müßten viele anorganische Stoffe vorhanden sein. VOGLER (1970) bringt schon ein geringgradiges Ansteigen von P über 0,02 mg/l und N über 0,3 mg/l in Verbindung mit einer starken Vermehrung des Phytoplanktons. Dort wo Abwasser die Zusammensetzung des Meerwassers beeinflussen

kann, führen ungeklärte und ungenügend biologisch vorgereinigte Abwässer anorganische Stoffe mit sich, die als optimales Nährsubstrat für das Plankton gelten. NEEDLER (1949) fand eine Beziehung zwischen der Vermehrung von *Gonyaulax tamarensis* und dem Ansteigen der Wassertemperatur. PRAKASH und MEDCOF (1962) untersuchten 15 Jahre lang die Muscheltoxizität in Relation zu hydrographischen und meteorologischen Faktoren. Sie beschreiben ein jährliches Auftreten während der Sommermonate; die Toxizität der Muscheln ist jahreszeitlich und jährlich unterschiedlich; hohe Wassertemperaturen wirken stimulierend, aber die Höhe der Toxizität muß nach Meinung von PRAKASH und MEDCOF (1962) von anderen Faktoren bestimmt werden; längere Sonnenscheindauer bewirkt stärkere Toxinproduktion. Flüsse verändern speziell im Frühjahr zeitweise die Salzkonzentration des Meeres, was ebenfalls das Planktonwachstum beeinflusst. So erstellten die Autoren Tabellen über die jährlichen Variationen der Muscheltoxizität in Head Harbour in Relation zu Salzgehalt, Wassertemperaturen und Sonnenscheindauer. Da diese Faktoren sich in keinem Jahr gleichen, ist auch die Toxizität der Muscheln nie gleich. So differierte sie bezogen auf 100 g Muschelfleisch zwischen 16.149 Mäuseeinheiten (M.E.) im Jahre 1944, bis 229 M.E. im Jahre 1952. 1963 bringt PRAKASH eine Charakteristik der *Gonyaulax-tamarensis*-Blüte von 1961 in der Bay of Fundy. PRAKASH und TAYLOR (1966) fanden ebenfalls in verschiedenen Jahren unterschiedliche Dichten von *Gonyaulax catenella*. PRAKASH (1967) beschreibt für das Wachstum von *Gonyaulax tamarensis* optimale Temperaturbedingungen und Salzgehalte bei natürlicher Produktion und der in künstlichen Medien. Maximales Wachstum von *Gonyaulax* (19.000 Zellen/l) wurden bei 31,87 ‰ Salzgehalt und 11,3°C Wassertemperatur im August festgestellt. In künst-

lichen Medien erwiesen sich Vitamin B₁₂, Thiamin und Nitrat als wachstumsfördern, die ersten beiden als essentiell. Die Tatsache, daß die meisten Dinoflagellaten Vitamine benötigen und diese im Meer hauptsächlich von Bakterien gebildet werden, sieht PRAKASH als Beweis dafür an, daß Bakterienvermehrung erst das Wachstum giftiger Dinoflagellaten ermöglicht. Die Toxine sind allerdings Stoffwechselprodukte der Organismen selbst und entstehen nicht aus einer symbiotischen Wechselwirkung zwischen Bakterien und Dinoflagellaten (BURKE et al., 1960; SCHRADIE und BLISS, 1962). Eine antagonistische Beziehung zwischen dem Dinoflagellaten *Gonyaulax catenella* und dem Endoparasiten *Amoebophrya ceratii*, der eine hemmende Wirkung auf das *Gonyaulax*-Wachstum hat, beschreibt TAYLOR (1968).

Die Kultivierung von Dinoflagellaten unter künstlichen Bedingungen wurde durchgeführt für *Gonyaulax monilata* von ALDRICH, RAY und WILSON (1967), für *Gonyaulax polyedra* Stein von SCHRADIE und BLISS (1962) und für *Gymnodinium breve* von SPIKES et al. (1968) sowie MARTIN und CHATTERJEE (1969). Auch für *Gymnodinium veneficum* stellten ABBOTT und BALLANTINE (1957) eine synergistische Wirkung seitens der Bakterien in einer Kultur fest; mit der Zunahme der Keime steigt auch die Toxizität. *Gymnodinium* und *Prymnesium* sind ebenfalls im Wachstum von Temperatur und Salzgehalt des Wassers abhängig. RAHAT und REICH (1963) weisen außerdem auf die Bedeutung von Vitamin B₁₂ für das Wachstum von *Prymnesium* hin. RAHAT und JAHN (1965) benützten zur Kultivierung von *Prymnesium parvum* ein Medium, bestehend aus organischen Salzen, Alanin und Glyzerin.

3.1.5. Chemischer Aufbau der Toxine

1885 versuchte SALKOWSKY aus giftigen Miesmuscheln ein Toxin zu extrahieren, ohne wesentlichen Erfolg. Auch BRIEGER (1889) untersuchte giftige Muscheln und nannte den von ihm gefundenen Extrakt Mytilotoxin, eine quaternäre Ammoniumbase.

Mit der Isolierung, Reinigung und Charakterisierung der Gifte aus Muscheln und Austern beschäftigten sich RIEGEL et al. (1949), MOLD et al. (1957), SCHANTZ et al. (1957 und 1966), BURKE et al. (1957) und SCHANTZ (1960). Von ihnen wurde das Gonyaulax-Toxin (Saxitoxin) in reiner Form dargestellt.

PROVASOLI, McLAUGHLIN und DROOP (1957) stellten ein künstliches Medium für *Gonyaulax tamarensis* und *catenella* her, das auch von anderen Forschern zur Herstellung von Planktonkulturen verwendet wurde. Beide Arten produzierten in bakterienfreien Laborkulturen dasselbe Gift, das auch aus Muscheln isoliert werden konnte (BURKE et al., 1960; PRAKASH, 1963).

Eine einfache und effiziente Methode zur Reinigung von Muschelgift wurde von BENDIEN und SOMMER (1941) beschrieben. Sie filtrierten den Extrakt durch eine Aktivkohlesäule. ABBOTT und BALLANTINE (1957) beschreiben Methoden zur Extraktion des *Gymnodinium-veneficum*-Giftes aus deren Kulturen. Die am meisten praktizierte Methode zur Extraktion für Dinoflagellatentoxine aus den Muscheln ist die von SCHANTZ et al. (1957) beschriebene: Rohextrakte werden hergestellt durch Zermahlen der Mitteldarmdrüse bzw. des Siphons von Muscheln, anschließend wird gefiltert und mit angesäuertem Wasser extrahiert, so daß ein Extrakt mit pH 3 entsteht. Nach Reinigung über Kationenaustauscherharze erhält man 98 bis 100 % des Toxins im Extrakt.

Dieser Rohextrakt wird zur weiteren Reinigung an Amberlite adsorbiert. Nach Waschen der Säule mit Wasser und mit einer Mischung aus Eisessig und Natriumacetatpuffer von pH 4,0 werden über 90 % der inerten Bestandteile mit weniger als 5 % des Giftes entfernt. Das Gift selbst wird mit 0,5 molarem Eisessig fraktioniert eluiert. Die besten Fraktionen enthalten über 90 % des Giftes mit einer Toxizität von 400 bis 500 M.E. pro mg. Durch weitere säulenchromatographische Reinigung läßt sich ein Endprodukt mit einer Toxizität von 5.500 M.E. pro mg erzielen.

Von den Gonyaulax-Toxinen ist Gonyaulax catenella (Saxitoxin) das am besten erforschte. Das aus Muscheln, Austern und Kulturen extrahierte und gereinigte Toxin stellt sich dar als ein zweibasisches Salz. Es ist das Derivat einer Purinbase mit der Molekularformel $C_{10}H_{17}O_4N_7 \cdot 2 HCl$ und dem Molekulargewicht 372. Es ist leicht wasserlöslich, hitzestabil, säurestabil, alkalilabil, leicht dialysierbar, ferner in gewissem Maße löslich in Methanol und Äthanol, aber unlöslich in anderen Fettlösungsmitteln. Es besitzt eine spezifische optische Rotation von ungefähr 130° und zeigt keine Absorption im ultravioletten Licht (SCHANTZ et al., 1966; SCHANTZ, 1966 und 1969; VOGLER, 1967).

Das Gonyaulax-tamarensis-Toxin ist in reiner Form noch nicht dargestellt worden. Es scheint dem Saxitoxin ähnlich, jedoch bestehen Anzeichen von unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften (SCHANTZ, 1969). Es verliert als saurer Rohextrakt seine Toxizität über viele Monate nicht. Der gefrorene Extrakt bleibt ca. ein Jahr lang toxisch (PRAKASH, 1967).

Gonyaulax-acatenella-Toxin ist weder isoliert noch charakterisiert. Es besitzt Eigenschaften der Toxine von Gonyaulax tamarensis und Gonyaulax catenella (PRAKASH und TAYLOR, 1966).

Gonyaulax polyedra ergibt in Kulturen einen geringen Giftertrag. Wasserlöslichkeit und eine hohe Polarität der extrahierten Substanzen machen Extraktion und Reinigung schwierig. Das Toxin scheint auch dem Saxitoxin ähnlich zu sein, aber man kann es nicht als identisch bezeichnen (SCHRADIE und BLISS, 1962).

Das Toxin von Gonyaulax monilata ist noch nicht isoliert worden (SCHANTZ, 1971).

ABBOTT und BALLANTINE (1957) beschreiben, daß das Toxin von Gymnodinium veneficum ein hohes Molekulargewicht haben muß, daß es in Wasser und höheren Alkoholen löslich, aber unlöslich in Äther oder Chloroform ist. Es ist instabil in Säuren und verwandelt sich dort in ein anderes toxisches Produkt. Außerdem wird es durch heiße Lauge zerlegt; in neutralen Lösungen ist es mehr oder weniger thermostabil.

Das Gymnodinium-breve-Toxin ist unlöslich in Petroleumäther, in neutralem und saurem Wasser, in 5 %igem Natriumbicarbonat und in 5 %igem Natriumcarbonat, löslich in Fettlösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Aceton und Chloroform (McFARREN et al., 1965). MARTIN und CHATTERJEE (1969) fanden zwei verschiedene Substanzen, wobei die eine nicht charakterisiert wurde. Die andere Substanz besitzt die Summenformel $C_{90}H_{162}O_{17}P$ und ein Molekulargewicht von 650. Die Struktur dieser Substanz ist nicht bekannt, jedoch stimmen die kernmagnetische Resonanz sowie UV-, IR- und Massen-Spektraldaten mit der versuchsweisen Formulierung eines größeren Fragmentes wie $OP(OCH=CH_2)(OCH_2CH=CH_2)$ überein.

Das Toxin von *Prymnesium parvum* Carter besteht aus drei Komponenten. Es ist bisher nicht gelungen, diese drei voneinander zu trennen. Details über die chemische Zusammensetzung sind nicht bekannt. Da es sich um ein nur für Fische wirksames Gift handelt, soll nicht weiter darauf eingegangen werden.

3.1.6. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung der Toxine

Schon 1889 fand BRIEGER eine giftige Substanz in der Miesmuschel und nannte sie Mytilotoxin. Vorher schon unternahm SALKOWSKY (1885) wenig erfolgreiche Versuche mit giftigen Muscheln. Er injizierte verschieden präparierte Extrakte Kaninchen und Fröschen, bei denen Krämpfe, Lähmungen, mühsame Atmung und schließlich Tod zu beobachten waren. Nach THESEN (1902) können drei Formen der Erkrankung nach Genuß giftiger Muscheln auftreten. Eine erythematöse; eine intestinale und eine paralytische Form.

Muschelvergiftungen beginnen immer mit einer Gefühllosigkeit von Lippen, Zunge und Fingerkuppen. In schweren Fällen greifen diese Erscheinungen auf Arme, Beine und Hals über als fortschreitende Lähmung. Die Erkrankten sind schwach, leiden unter Kopfschmerzen, Schwindel und Schläfrigkeit. Weiterhin kann es zu Erbrechen und Durchfällen kommen. Die meisten Patienten sind ruhig und bleiben bei Bewußtsein. Abhängig von der Menge des aufgenommenen Giftes nehmen Muskelparalyse und Atembeschwerden weiterhin zu. Der Tod tritt dann aufgrund einer Lähmung der Zwerchfellmuskulatur und dem damit verbundenen Atemstillstand ein. Je nach Dosis des Giftes tritt der Tod zwischen zwei und zwölf Stunden ein. Wenn der Patient

24 Stunden überlebt, ist die Prognose gut, und es bleiben keine Nachwirkungen. Einzig erfolgversprechende Therapie ist die künstliche Beatmung (MEYER, 1953; SCHANTZ, 1960 und 1971).

Das Maß für die Giftigkeit von Algentoxinen ist die Mäuseeinheit (M.E.), und zwar die Menge Gift, die bei einer Injektion von 1 ml Flüssigkeit eine 20 g schwere Maus innerhalb von 15 Minuten tötet (SOMMER und MEYER, 1937). Bei oraler Aufnahme durch den Menschen treten bei 5.000 M.E. leichte Krankheitserscheinungen auf und bei 20.000 M.E. schwere Symptome, 30.000 M.E. sind tödlich (McCOLLUM et al., 1968). MEYER (1953) berichtet, daß bei 42.000 M.E. ein Mensch starb und bei 22.000 M.E. ein anderer 4 1/2 Stunden künstlich beatmet wurde und überlebte.

Nur die *Gonyaulax*-Arten *catenella*, *acatenella* und *tamarensis* sowie *Gymnodinium breve* sind bekannt als Grund für paralytische Muschelvergiftungen beim Menschen und anderen Warmblütern (PRAKASH, 1963; PRAKASH und TAYLOR, 1966; McFARREN et al., 1965). Allerdings sind bisher beim Menschen durch *Gymnodinium breve* nur leichte Erkrankungen hervorgerufen worden. Darüber hinaus soll es einige andere, wenig bekannte Dinoflagellaten geben, die ebenfalls für den Menschen gefährlich werden können (PINTO und SILVA, 1956). Die genannten Gifte sind außerdem für verschiedene Meerestiere toxisch. Das Gift von *Gymnodinium veneficum* (ABBOTT und BALLANTINE, 1957) wirkt nur auf Fische und Mollusken; ebenso *Gonyaulax monilata* (ALDRICH, RAY und WILSON, 1967) und *Gonyaulax polyedra*-Toxin (SCHRADIE und BLISS, 1962).

Die Muscheln aus verschiedenen Gegenden mit unterschiedlichen Algenblüten verursachen nicht immer alle der oben erwähnten Symptome und können auch bei gleichen M.E. unterschiedlich wirken. So untersuchten McFARREN et al. (1965) ein Gift von *Gymnodinium breve*, das in Muscheln, Austern und während der "Algenblüte" auftrat. Schon zwei bis drei Austern (54 bis 81 M.E.) ergaben ein prickelndes Gefühl in den Lippen. 400 bis 500 M.E. waren genug für eine milde Form der Erkrankung. Ob nun *Gymnodinium*-Toxin oder eine andere Substanz die Wirkung hervorrief, bleibt auf Vermutungen beschränkt. Bei kleinen Warmblütern (Küken) wirkt es oral verabreicht tödlich (RAY und ALDRICH, 1965). Auch bei einer Epidemie in Japan trat ein unbekanntes Muschelgift auf, dessen Wirkung sich nach 24 bis 28 Stunden einstellte; gastrointestinale Störungen, Leukozytose, Leberfunktionsstörungen und Verzögerung der Blutgerinnung waren die Folge (AKIBA und HATTORI, 1949).

Diese Wirkungsmechanismen werden ausführlich bei DETTBARN et al. (1965), EVANS (1964, 1965, 1968 und 1969), bei KAO und NISHIYAMA (1965) und HILLE (1968) beschrieben. Das Saxitoxin hat nach EVANS (1969) viererlei Wirkungen auf den Säugetierorganismus: 1. Skelettmuskeln und periphere Nerven, 2. Atmung, 3. Zentralnervensystem, 4. Blutdruck. Man glaubte zuerst, das Toxin würde Acetylcholin verdrängen, so daß eine kompetitive Hemmung vorliegt. Da die durch Acetylcholin und Carbamylcholin produzierte Depolarisation nicht gestört wird, wie es z.B. Lokalanästhetika bewirken, und das Ansteigen der Kaliumionen-Permeabilität während der Depolarisation nicht gestört wurde, mußte diese Theorie verworfen werden. Dagegen wird

der Mechanismus gehindert, der das Anwachsen der Natrium-Permeabilität verursacht (Lokalanästhetika hemmen sowohl Natriumionen- als auch Kaliumionenfluß während der Depolarisation). An der Repolarisation kann der Angriffspunkt des Saxitoxins nicht liegen, weil die dazugehörigen Kalium- und Chlorionen nicht an ihrem Transport gehindert werden. Das Saxitoxin blockiert also die elektrische Aktivität ohne Depolarisation (DETTBARN et al., 1965). Eine weitere Theorie besagt, daß eine Komponente von Saxitoxin die Kanälchen, durch welche Natriumionen einströmen, verstopft (KAO und NISHIYAMA, 1965). Die Wirkung des Saxitoxins auf die Atmung beruht nicht auf einer Schädigung des Atemzentrums, sondern auf einer peripheren Paralyse, die durch einen direkten Einfluß auf die Atmungsmuskeln entsteht (EVANS, 1969). Eine zentrale Wirkung des Saxitoxins läßt sich nicht ausschließen, die Hauptwirkung liegt jedoch auf dem peripheren Nervensystem (KAO und NISHIYAMA, 1965).

Bei hohen Dosen kommt es zu einer Verminderung des Blutdrucks (EVANS, 1969). Früher glaubte man an eine Wirkung auf das vasomotorische Zentrum. Später neigte man dazu, daß eine periphere Aktion ausreichend sei für eine Blutdruckverminderung (KAO et al., 1967).

Die Toxine der übrigen Gonyaulax-Arten sind dem Saxitoxin ähnlich, aber ihre Wirkungsweise ist noch nicht genau erforscht. Gymnodinium veneficum wirkt umgekehrt wie das Saxitoxin, es stört die Repolarisation. Das Toxin blockiert die " Na^+ - Pumpe", es kommt zwar zu einer Depolarisation, aber Repolarisation findet nicht statt (ABBOTT und BALLANTINE, 1957). Das Toxin von Prymnesium parvum, das Prymnesin, wirkt als nicht

depolarisierendes Agens an der postsynaptischen Membran (PARNAS und ABBOTT, 1965). Man fand aber auch eine hämolytisch wirkende Komponente (REICH, BERGMANN und KIDRON, 1965), die durch Belichtung des Giftes im Gegensatz zur Giftwirkung auf Fische nicht zu eliminieren war. Schließlich fand man auch noch ein Cytotoxin, das Ehrlich-Aszites-Zellkulturen auflöste (SHILO und ROSENBERGER, 1960). Die drei Komponenten zu trennen, gelang bisher nicht.

Versuche, ein Antidot gegen die Gifte zu finden, wurden von JOHNSON et al. (1964) angestellt. Sie versuchten Tiere zu immunisieren, indem das Gift als ein Hapten eingesetzt wurde. Ein geringer Schutzeffekt wurde erreicht; weitere Versuche sind aber nötig, um eine Immunisierung praktikabel zu machen.

3.1.7. Bedeutung der Toxine

Die Algentoxine des Meeres verdienen Beachtung wegen der möglichen Lebensmittelvergiftung über Schalentiere und Fische als Vehikel. In zweiter Linie haben sie wirtschaftliche Bedeutung aufgrund von Zerstörung von Austern- und Muschelbänken und durch Ausfälle in der Fischereiindustrie wegen Fischsterbens oder Materialausfalls während der Giftigkeit der Muscheln, wie dies aus Japan, Amerika und Kanada berichtet wird (BALLANTINE und ABBOTT, 1957).

Zahlreiche Muscheln wie Miesmuschel (*Mytilus edulis*), Klaffmuschel (*Mya crenaria*), Bartmuschel (*Modiolus*), Scheidenmuschel (*Ensis directus*), Kammuschel (*Pecten*) und Venusmuschel (*Saxidomus giganteus*) können nach der Aufnahme von Algentoxinen giftig werden (GLOMBITZA, 1970). Die Muscheln speichern nach Aufnahme des Phytoplanktons dessen Toxine

überwiegend (95 %) in der Mitteldarmdrüse (Hepatopankreas), zum geringen Teil in Magen und Darm, ohne selbst Schaden zu nehmen (SCHANTZ, 1960). Die Venusmuschel in Alaska speichert das Gift im Siphon (60 bis 80 %) und kann es dort Monate bis Jahre retinieren (SCHANTZ, 1971). Da die Medizin bis heute noch kein Antidot besitzt, sterben jährlich viele Menschen an diesen Intoxikationen.

Gymnodinium und Prymnesium verursachen Massensterben von Fischen und Mollusken (DAVIS, 1948; GUNTER et al., 1948; OTTERSTROM und STEEMANN NIELSEN, 1939; REICH und ASCHNER, 1947; VALKANOW, 1960).

Gonyaulax-Arten können auch Fische und andere Meerestiere und über jene Vögel töten (CONNELL und CROSS, 1950; CLARK, 1968; COULSON et al., 1968).

Ob über Futtermittel (Algen- und Fischmehle) Intoxikationen beim Tier aufgetreten sind, ist nicht bekannt, ebenso ob das Fleisch oder die Milch vergifteter Tiere beim Menschen Intoxikationen hervorrufen können.

Auf der Hypothese von KAO und NISHIYAMA (1965), daß das Gift von Gonyaulax catenella die Natriumionen durch Verstopfen der Kanälchen an der Synapse am Einströmen hindert, könnte mit Saxitoxin eine neue Gruppe von Anästhetika entwickelt werden (GLOMBITZA, 1970).

Da das Gift der Muscheln hitzeresistent ist und eine Entgiftung über Wässerung nicht bei allen Muschelarten möglich ist (z. B. Venusmuschel) beschränken sich die Schutzmaßnahmen gegen Muschelvergiftung beim Menschen auf laufende Kontrollen

der betreffenden Meeresgebiete - über Probeentnahmen von Muscheln und Plankton - und auf Fangverbot für Fischerei und Sammelverbot für Einzelpersonen, wenn die Untersuchungen dies angezeigt erscheinen lassen (SCHANTZ, 1971).

Die Behandlung mit Chemikalien verspricht nur in kleineren begrenzten Gewässern Erfolg. So wird die Massenentwicklung von *Prymnesium parvum* in israelischen Brackwasser-Fischteichen durch Zugabe von Ammoniumsulfat in Konzentrationen von 1:100,000 unterdrückt (GLOMBITZA, 1970).

3.1.8. Nachweis der Toxine

Die am häufigsten verwendete Methode für den Nachweis von Algtoxinen in Muscheln ist die intraperitoneale Verabreichung eines salzsauren Extraktes an Mäuse (SCHANTZ et al., 1957). SOMMER und MEYER (1937) legten die Grundlagen für den Tierversuch mit Mäusen, wobei sie auch die Relation zwischen Toxinmenge und Todeszeit ermittelten. Die größte Übereinstimmung mit gereinigtem Gift ergab sich, wenn die Verdünnungen des Untersuchungsmaterials so geeicht wurden, daß die Todeszeit etwa 5 bis 7 Minuten betrug. Die Experimente zeigten, daß 0,1 bis 0,4 mcg erforderlich waren, um eine 20 g schwere Maus in 5 bis 7 Minuten zu töten. Die Standard-Muschelgiftlösungen werden deshalb auf 0,4 mcg des Giftes pro ml geeicht. 1 ml jeder Probenlösung wird dann intraperitoneal an zehn weiße Mäuse verabreicht und die Zeit bis zum Eintritt des Todes anschließend vermerkt. Diese wird bei den zehn Mäusen gemittelt und der Durchschnittswert dann benützt, um die Mäuseeinheiten (M.E.) pro ml der in die Mäuse injizierten Lösung

zu bestimmen. Der Verdünnungsfaktor multipliziert mit diesem Wert gibt die M.E. pro ml in jeder vorbereiteten Lösung des Giftes an. Die Kurve, die sich auf die M.E. in Relation zur Todeszeit bezieht, kann mit folgenden Daten konstruiert werden. Die Todeszeiten von 4, 5, 6, 7 und 8 Minuten entsprechen 2, 5; 1, 9; 1, 6; 1, 4 und 1, 3 M.E. . Wenn der Logarithmus der Giftmenge gegen den reziproken Zeitwert aufgetragen wird, erhält man eine Gerade. Die Dosis kann direkt nach der Gleichung $\log \text{Dosis} = (145/t) - 0,2$ errechnet werden, wenn t die Zeit bis zum Todeseintritt in Sekunden ist und der Tod zwischen 240 und 280 Sekunden eintritt.

Auch *Gymnodinium veneficum* wird über den Mäusetest nachgewiesen (ABBOTT und BALLANTINE, 1957).

Daß auch Küken auf das Mytilotoxin empfindlich reagieren, beweisen YNDESTAD und HAUGE (1969) in einer Versuchsreihe. Auch hier wurde intraperitoneal injiziert und der Test erwies sich als brauchbar. RAY und ALDRICH (1965) verfütterten *Gymnodinium-breve*-Kulturen an Küken. Sie starben in 6 bis 22 Stunden. Dieses Verfahren ist als Test jedoch unbrauchbar.

JOHNSON et al. (1964) zeigten Ansätze für die Entwicklung einer serologischen Methode. Muschelgift wird durch Formaldehydkondensation an ein Protein gebunden. Das Toxin zeigte, daß es Hapten-Eigenschaften besitzt, wie durch passive Hämagglutination und durch den Mäuseschutztest mit Antiserum, das durch mit PSP-HCHO-BSA immunisierten Kaninchen erhalten wurde (PSP = Paralytic shellfish poison; BSA = Bovine Serum Albumin). Der Test ist noch nicht praktikabel.

Als ein Indikator für die Schwere einer Vergiftung beim Menschen können Serum-Kreatin-Kinase-Einheiten benützt werden. Sie steigt bei Vergiftungen an (4 bis 5 normal) z.B. bei 24.300 M.E. 14,5 bei 10.000 M.E. 11,4 (McCOLLUM et al., 1968).

3.2. Toxine von Algen des Süßwassers

3.2.1. Blualgen (Cyanophyta)

Von etwa 2.000 Arten von blau-grünen Algen des Süßwassers haben sich sechs als toxisch erwiesen, und zwar *Nodularia spumigena*, *Gleotricha echinulata*, *Aphanizomenon flos-aquae*, *Anabaena flos-aquae* sowie *Microcystis aeruginosa* und *toxica*.

Blualgen gehören zur ältesten Pflanzengruppe der Erde. Sie besitzen einen primitiven Zellaufbau, stehen als isolierte Gruppe scharf abgetrennt von den übrigen Algen und stellen einen Entwicklungsstamm dar, der blind endet und keine Fortsetzung seiner Entwicklung zeigt. Der den Blualgen am nächsten stehende Stamm sind die Bakterien. Morphologisch handelt es sich um einfache, entweder kugelig, ellipsoide, zylindrische, eiförmige, keulenförmige oder sichelförmige Gebilde, die fast alle von einer Gallerthülle umgeben leichter als Wasser sind, weil sie Gasvakuolen besitzen, die hauptsächlich Stickstoff enthalten.

Wenn die als giftig bekannten Arten durch den Wind zusammengetrieben werden, zerfallen sie schnell bei warmem und ruhigem Wetter und ihre Toxine werden frei. Außerdem kommt es zu einem Sinken des O_2 -Gehaltes im Wasser (FOTT, 1971).

3.2.1.1. *Nodularia spumigena*

3.2.1.1.1. Taxonomie und Struktur

KALBE und TIESS (1964) beschreiben, daß sie in einer Planktonprobe Nodulariatrichome mit und ohne Pseudovakuolen (Gasvakuolen) und ohne Dauerzellen fanden. Also scheint *Nodularia* zu der Ordnung der Hormogonales zu gehören. Während einer "Blüte" haben Gewässer mit *Nodularia spumigena* Aussehen und Konsistenz einer blau-grünen dicken Ölfarbe. Diese Beschaffenheit geht auf die Scheiden zurück, die um die Trichome liegen und die während der "Blüte" verquellen und ein schleimiges Lager bilden. Die durch die Assimilation entstehenden Gase können nicht entweichen.

3.2.1.1.2. Vorkommen

Nodularia kommt im süßen und salzigen Wasser des Binnenlandes vor. FRANCIS (1878) beschreibt Vergiftungen von Haustieren in Australien. Im Kleinen Jasmunder Bodden der Insel Rügen beobachteten KALBE und TIESS (1964) eine "Blüte". Sie kommen in Mittel- und Nordeuropa, im Mittelmeerraum, an atlantischen Küsten, in Nord- und Ostseeländern vor (TRAHMS, 1939).

3.2.1.1.3. Wachstumsfaktoren

Bei der von FRANCIS (1878) beschriebenen Vergiftung und der gleichzeitigen "Blüte" herrschte eine Wassertemperatur von 23 bis 24°C. KALBE und TIESS (1964) bringen Abwässer, Wind, eine Tagesmitteltemperatur über 15°C, maximale Sonnenschein-

dauer und drei besonders heiße Tage in Verbindung mit der ungehemmten Entwicklung einer Nodularia-Blüte. Über die Wassertemperatur während dieser Zeit ist nichts bekannt.

3.2.1.1.4. Chemische Eigenschaften des Toxins und Isolierung

Aus Schlamm und Wasserproben wurde eine wäßrige, sulfit-haltige, blauviolett gefärbte Lösung isoliert, die noch nach Monaten weder Farbe, Toxizität noch Geruch (Schweinestall) verlor, wenn sie im Kühlschrank aufbewahrt wurde. Nach einer spektralphotometrischen Untersuchung des Filtrats wurde das blau-rot fluoreszierende C-Phycocyan, ein Biliproteid, gefunden. Es erwies sich gegenüber konzentrierter Salzsäure als sehr hydrolysebeständig. Das Biliproteid wurde aus dem Filtrat durch Fällung mit Aceton isoliert (KALBE und TIESS, 1964). VOGLER (1967) beschreibt das C-Phycocyan als ein Chromoproteid mit einem Gallenpigment als prosthetische Gruppe (Mesobiliviolin). RAFTERY und O'HEOCHA (1965) fanden 85,21 % Serin bei der Untersuchung der Aminosäurezusammensetzung des C-Phycocyans. Das reine Toxin aus Nodularia spumigena ist weder isoliert noch identifiziert.

3.2.1.1.5. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung

In der von FRANCIS (1878) beschriebenen Vergiftung von Pferden, Hunden, Schweinen und Schafen wurden die Tiere nach dem Trinken bewußtlos, dann traten Zuckungen und Krämpfe auf, Kopf und Hals waren zurückgebogen. Zwischen 3 und 24 Stunden nach der Wasseraufnahme starben die Tiere. 400 Zuchtenten

starben in wenigen Stunden nach der Tränke (KALBE und TIESS, 1964). Sie zeigten Lähmungserscheinungen in den Extremitäten, Fraßunlust und starken Durstdrang. Nach dem Verenden war Blutaustritt am After und an der Medialseite am Humerus festzustellen. Bei der Sektion fielen starkes Lungenödem und akute Stauungsleber auf. Pathologische und histologische Veränderungen lassen den Schluß auf ein Blut- bzw. Gefäßgift zu. Weiße Mäuse zeigten im Tierexperiment nach oraler Aufnahme von 0,2 bis 1 ml des Blaualgenfiltrats Erregungszustände, Blässe, Krämpfe, Lähmungserscheinungen und Bewußtlosigkeit. Innerhalb weniger Stunden erfolgte Exitus letalis mit Austritt von Blut aus Nase und Pfoten. Der Sektionsbefund ergab mangelhafte Durchblutung des Unterhautbindegewebes, Transsudate, Aufblähung des gesamten Magen-Darmtraktes und Veränderung der Organe (VOGLER, 1967).

3.2.1.2. *Gleotricha echinulata*

3.2.1.2.1. Taxonomie und Struktur

Gleotricha gehört ebenfalls zur Ordnung der Hormogonales, deren Zellfäden (Filamente) sich aus Trichon und Vagina zusammensetzen. Sie besitzt Gasvakuolen; Dauerzellen zur Fortpflanzung werden gebildet.

3.2.1.2.2. Vorkommen

In Minnesota hat man schon 1882 Rindersterben beobachtet (ARTUR, 1889). Zahlreich werden *Gleotricha*-Arten im Großen und Kleinen Plöner-See, in anderen ostholsteinischen Gewässern und in Dänemark angetroffen (UTERMÖHL und HUBER-PESTALOZZI, 1938).

3.2.1.2.3. Wachstumsfaktoren sowie chemische Eigenschaften und pharmakologisch-toxikologische Wirkung des Toxins

Über Wachstumsfaktoren, die zur Toxinbildung führen, ist nichts bekannt. Isolierung und Identifizierung von Gleotricha-Toxinen sind bisher nicht gelungen. GORHAM wies 1960 nach, daß die Filtrate von *Gleotricha echinulata* auf weiße Mäuse toxisch wirken.

3.2.1.3. *Aphanizomenon flos-aquae*

3.2.1.3.1. Taxonomie und Struktur

Aphanizomenon gehört auch zur Ordnung der Hormogonales und wird aufgrund ihres Aussehens auch Sichelalge genannt. Sie stellt einen wichtigen Produzenten organischer Stoffe im Wasser dar.

3.2.1.3.2. Vorkommen

NELSON (1903 bis 1904) bringt als erster Rindersterben in Minnesota mit *Aphanizomenon* in Verbindung. Weiterhin wächst die Alge in stehenden eutrophen Gewässern Europas, der nördlichen USA und Kanada (HUBER-PESTALOZZI, 1938; OLSON, 1960; HAMMER, 1964). Auch in Trinkwasserreservoirien, Stauseen kann sich *Aphanizomenon* besonders intensiv vermehren (HÖHNE, 1963; MÖLLER, 1964; VENTS, 1964).

3.2.1.3.3. Wachstumsfaktoren

Man kennt lediglich die Bedingungen für die Toxinproduktion in Kulturen. Die Toxinbildung wird durch Temperatur und pH-Wert-

Änderungen in der Kultur beeinflusst (SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968). Auch die Lichtintensität spielt eine wichtige Rolle. Es kommt zu einer 50 %igen Reduktion von Wachstumsrate und Toxinproduktion bei Lichtintensitäten über 5.000 Lux (GENTILE und MALONEY, 1969).

3.2.1.3.4. Chemische Eigenschaften des Toxins

Das Toxin erwies sich als leicht in Wasser und Methanol löslich, weniger in Äthanol und unlöslich in Aceton, Äther und Benzol. Außerdem ist es thermo- und säurestabil, alkalisch labil und leicht dialysierbar. Die toxische Wirkung von Aphanizomenon wurde weder durch eine Lufttrocknung bei 37°C noch durch Einfrieren und nicht durch eine 4stündige UV-Bestrahlung der Algen zerstört (McLEOD und BONDAR, 1952). Das Toxin ist stabil bei 5°C über einen Bereich von pH 1,0 bis 7,0 und weist nur geringen Verlust der Aktivität bei pH 10,0 auf. Bei erhöhten Temperaturen (größer als 20°C) ist das Toxin bei höheren pH-Werten als 5,0 labil (SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968). Über Methoden der Reinigung und Isolierung berichten SAWYER, GENTILE und SASNER (1968). Die Ähnlichkeit mit dem Saxitoxin bei Papierchromatographie und infrarotem Spektrum beschreiben JACKIM und GENTILE (1968).

3.2.1.3.5. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung

Nach dem Trinken mit Wasser, in dem Aphanizomenon flos-aquae in Massen entwickelt war, zeigten Rinder, Geflügel und Fische (PRESCOTT, 1948) sowie Pferde und Hunde (OLSON, 1960) Muskelschwäche. Nach Paralyse trat dann Exitus letalis ein

(PRESCOTT, 1948). Nach dem Baden in Seen, die Aphanizomenon enthielten, wurden beim Menschen Dermatitis und Konjunktivitis beobachtet. Im Tierexperiment ließen sich mit dem gleichen Wasser auch bei weißen Mäusen Dermatitis und Konjunktivitis erzeugen (STEPANEK et al., 1963). Mäuseversuche mit gereinigtem Aphanizomenon-Toxin machten SAWYER, GENTILE und SASNER (1968). 1,5 bis 2 μg Aphanizomenon-Toxin ergaben eine Mäuseseinheit im Gegensatz zu 0,18 μg Saxitoxin (SCHANTZ, 1960). Die minimale Letaldosis (MLD) von 10 mg/kg ist niedriger als die 36 mg/kg *Microcystis aeruginosa* (HUGHES, GORHAM und ZEHNDER, 1958).

Unmittelbar, nachdem man ein Gift der blau-grünen Algen weißen Mäusen intraperitoneal injiziert, tritt eine verschieden lange latente Periode auf, in der sich die Tiere normal verhalten. Die Dauer dieser Latenzzeit ist ein Maßstab für die Konzentration des Giftes einerseits, andererseits ein Hinweis für das zu testende Gift. Aphanizomenon hat selten Latenzen über 5 Minuten, normal ist eine Latenz von 1 bis 2 Minuten, während bei *Microcystis* FDF Latenzen von 30 Minuten bis zu einer Stunde vorkommen (GORHAM et al., 1964; SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968). Nach der Latenzzeit folgt eine alternierende Periode zwischen Ruhelosigkeit und Ruhe, begleitet von Veränderungen in der peripheren Blutzirkulation, die sich durch Blässe der Ohren und des Schwanzes zeigen. Außerdem wechselt die Augenfarbe von rot nach rosa. Haaresträuben wird sichtbar, es folgen Gleichgewichtsstörungen und charakteristisches Nachschleifen der Hinterhand. Der Tod wird durch harte, oft konvulsive Kontraktionen des Thorax bei einem klaffenden Maul eingeleitet; er tritt durch Atemlähmung

ein (SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968; GENTILE, 1971). In Analogie zur Saxitoxinwirkung (EVANS, 1969) scheint es, als ob das Gift von Aphanizomenon direkt an den Atmungskeln angreift. Von den bekannten Süßwassertoxinen ist nur mit Aphanizomenon-Toxinen systematisch hinsichtlich deren Wirkung auf Nerven und Muskeln geforscht worden (SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968).

Das Aphanizomenon-Toxin stellt ein starkes Nerven und Muskeln blockierendes Agens dar, das die Reizleitung in diesen Geweben zerstört, anscheinend ohne eine Auswirkung auf das transmembrane Ruhepotential auszuüben (SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968). Es werden die Effekte von Aphanizomenon am Ischiasnerv vom Frosch beschrieben und die elektrischen und mechanischen Aktivitäten am Amphibienherz. Das Aphanizomenon-Toxin wirkt im allgemeinen ähnlich wie das Saxitoxin (EVANS, 1964; KAO und NISHIYAMA, 1965; SCHANTZ et al., 1966) und wie die eng verwandten Gifte Tarichatoxin und Tetrodotoxin (MOSHER et al., 1964). Wie bei Saxitoxin und Tetrodotoxin zeigt Aphanizomenon keinen Effekt auf das auf Kaliumionen beruhende transmembrane Ruhepotential. Es wurde nachgewiesen, daß Natrium- und Kaliumionen sich unabhängig voneinander durch die Zellmembran bewegen (NARASHI, MOORE und SCOTT, 1964; HILLE, 1968). In der Muskulatur wirbelloser Tiere beruht das Aktionspotential auf dem Einfließen von Calciumionen und nicht von Natriumionen (OZEKI und GRUNDFEST, 1967). Anders als das Tetrodotoxin blockiert Aphanizomenon das calciumabhängige Aktionspotential. In seiner Wirkung auf den ganzen Organismus ähnelt das Toxin von Aphanizomenon denen von Gymnodinium veneficum (ABBOTT und BALLANTINE, 1957) und Gymnodinium breve (McFARREN et al., 1965). Die pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften dagegen sind verschieden (SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968; GENTILE, 1971).

3.2.1.4. *Anabaena flos-aquae*

3.2.1.4.1. Taxonomie

Anabaena gehört ebenfalls zur Ordnung der Hormogonales, sie tritt in etwa 100 Arten auf und bei der Mehrzahl sind Dauerzellen zur Fortpflanzung vorhanden (FOTT, 1971).

3.2.1.4.2. Vorkommen

FITCH et al. (1934) und OLSON (1960) beschreiben den Tod von Haustieren und Vögeln in Minnesota nach dem Tränken mit Wasser, das Massen von *Anabaena* enthielt. Weiter wurde über *Anabaena*-Blüten aus Saskatchewan (Kanada) (GORHAM et al., 1964), von Europas Talsperren und Binnenseen (LINGELBACH, 1961; MÖLLER, 1964), aus den nördlichen USA, Kanada und Kleinasien berichtet (HUBER-PESTALOZZI, 1938; OLSON, 1960; HAMMER, 1964).

3.2.1.4.3. Wachstumsfaktoren

Die Toxinproduktion erwies sich als abhängig von Licht und Temperatur (PERRY und GORHAM, 1966). Beides, Wachstum und Toxinproduktion, wurden bei 22,5°C größer als bei 15°C bei allen Lichtintensitäten. Die optimale Lichtintensität für die Toxinproduktion war 2.000 bis 7.500 Lux. Trotz guten Wachstums wurde die Toxinproduktion bei 28°C und 19.000 Lux reduziert.

3.2.1.4.4. Chemische Eigenschaften des Toxins und Isolierung

Vorläufige Studien (STAVRIC und GORHAM, 1966) weisen darauf hin, daß das Toxin von *Anabaena* wasser- und äthanollöslich, aber unlöslich in Aceton, Chloroform und Äther ist. Extraktion der Zellen in absolutem heißem Äthanol mit anschließender Säulenchromatographie ergab eine größere und zwei kleinere toxische Fraktionen. Dünnschichtchromatographie der erstgenannten Fraktion ergab eine Verbindung, die hitze-, licht- und alkalilabil war mit einem $MLD_{100} = 0,25 \text{ mg/kg Körpergewicht (i.p., Mäuse)}$. Die Verbindung wurde vorläufig charakterisiert als ein tertiäres Amin mit niederem Molekulargewicht. *Anabaena* VFDF (very fast death factor) ist vorläufig als ein Alkaloid mit einem Molekulargewicht von weniger als 300 klassifiziert worden (GORHAM, 1970).

3.2.1.4.5. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung

DILLENBERG und DEHNEL (1960) beobachteten in Saskatchewan beim Menschen Gastroenteritis nach oraler Aufnahme von Wasser, das mit Massen von *Anabaena* angefüllt war. Nach dem Baden traten beim Menschen erythemato-papulovesiculäre Dermatitiden auf (COHEN und REIF, 1953; STEPANEK et al., 1963). Diese Symptome ließen sich auch experimentell bei weißen Mäusen erzeugen (STEPANEK et al., 1963). Die starke Toxizität vitaler *Anabaena*-zellen wurde nach Verfütterung an Kaninchen, Meer-schweinchen, Tauben, Mäusen, Ratten und Küken nachgewiesen. Besonders empfindlich sind Mäuse, Ratten, Küken und Meer-schweinchen; sie starben bereits 2, 5, 8 bzw. 20 Minuten nach der Verabreichung nach Paralyse und Tremor (VOGLER, 1967). *Anabaena* VFDF hat selten eine längere Latenzperiode als fünf Minuten (GORHAM et al., 1964; SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968).

3.2.1.5. *Microcystis aeruginosa*

3.2.1.5.1. Taxonomie und Morphologie

Microcystis gehört zur Ordnung der Chroococcales. Sie ist einzellig, bildet gewöhnlich Kolonien, die Zellen sind entweder kugelig oder ellipsoid, außerdem besitzen sie eine gallertige Membran. Es gibt 25 Arten, die im Durchmesser eine Größe von 2 bis 7 μm besitzen (FOTT, 1971).

3.2.1.5.2. Vorkommen

Die *Microcystis*-Arten sind im Süßwasser der gemäßigten Zonen und auch in den Tropen sehr weit verbreitet (VOGLER, 1967). Im mitteldeutschen Raum kommt es häufig zu Massenentwicklungen in stehenden Gewässern, seichten Uferbuchten, Schlängen und bei Flußstauen der Fließgewässer (VOGLER, 1966). Im See Iska (Bulgarien) kam es im Juli bis September 1965 zur Massenentwicklung von *Microcystis* (BONEFF, 1965).

3.2.1.5.3. Wachstumsfaktoren

ZEHNDER und GORHAM (1960) beschreiben die Faktoren, die das Wachstum von *Microcystis* beeinflussen. Die maximale Toxinproduktion erfolgt bei 25°C. Bei 28°C wird diese zu 60 % herabgesetzt und bei 32,5°C unbedeutend (GORHAM, 1964). Auch Wechselbeziehung zwischen Licht, Temperatur und Belüftungsrate wirken sich auf die Toxinproduktion aus (GENTILE, 1971).

3.2.1.5.4. Chemische Eigenschaften des Toxins und Isolierung

Bis BISHOP, ANET und GORHAM (1959) sich mit der Isolierung und Identifizierung des Toxins von *Microcystis* beschäftigten, waren sechs Publikationen erschienen, die fast alle auf Untersuchungen mit natürlich vorkommenden *Microcystis*blüten beruhten. Aus den sechs Publikationen waren folgende chemische Eigenschaften des Toxins zu entnehmen: Löslich in Wasser, 95 %igem Alkohol und Methanol; unlöslich in Chloroform, Äther und Aceton; thermostabil in neutralen Lösungen bis 120°C und alkalilabil. Eine wäßrige Lösung des Filtrats diffundiert nur langsam durch Cellophanmembran. Das Toxin wird durch Fällung mit Aluminiumsulfat nicht zerstört und von Aktivkohle nur wenig adsorbiert (BISHOP, ANET und GORHAM, 1959; VOGLER, 1967).

HUGHES, GORHAM und ZEHNDER (1958) beschäftigten sich ebenfalls mit der Isolierung einer *Microcystis*kultur, die gut unter Laborbedingungen wuchs und sich für Mäuse als toxisch erwies. Neben dem Faktor FDF (fast death factor) war auch ein SDF (slow death factor) vorhanden, den HUGHES, GORHAM und ZEHNDER (1958) sowie GORHAM (1960) in ihren Kulturen fanden. Der Exitus letalis erfolgt eine Stunde nach Verabreichung von FDF, während es bei SDF vier bis 48 Stunden dauert. BISHOP, ANET und GORHAM (1959) gelang es, das FDF-Toxin über Extraktion, Reinigung und Dialyse zu gewinnen. Nach Elektrophorese fand sich ein saures cyclisches Peptid, das sieben Aminosäuren enthielt, und zwar L-Asparaginsäure, C-Glutaminsäure, D-Serin, C-Valin, L-Ornithin, L-Alanin und L-Leucin. Das Molekulargewicht beträgt ca. 2.600. Die LD₅₀ (intraperitoneal für weiße Mäuse) dieses Peptids betrug $0,466 \pm 0,013$ mg/kg Körpergewicht.

3.2.1.5.5. Pharmakologisch-toxikologische Wirkung

In den Wasserreservoirien von Nationalparks und in der Nähe von Washington (USA) war es in den Jahren 1930 und 1931 zu einem Massenaufreten von *Microcystis aeruginosa* gekommen. In derselben Zeit wurde in diesen Distrikten beim Menschen dysenterieähnliche Epidemien beobachtet (VOGLER, 1967). TISDALE (1931) und VELDEE (1931) beschreiben, daß es in West-Virginia im Jahre 1930/31 zu Schwierigkeiten in der Trinkwasserversorgung längs der Flüsse Ohio und Potomac kam. Während dieser Zeit erkrankten 5.000 bis 8.000 Menschen an Gastroenteritis. Synchron damit wurde eine Massenentwicklung von Cyanophyceen im Versorgungswasser beobachtet. Bakteriologisch war das Wasser einwandfrei. FITCH et al. (1934) berichten über Todesfälle von Pferden, Kühen, Schweinen, Schafen, Kücken, Gänsen, Puten und Enten in Minnesota. Nach dem Baden in den gleichen Seen wurden beim Menschen allergische Reaktionen mit Konjunktivitis und Urticaria-Symptomen beobachtet (HEISE, 1951; VOGLER, 1966). FITCH et al. (1934) führten Tierexperimente mit Kaninchen und Meerschweinchen durch, und zwar mit *Microcystis flos-aquae* und *Anabaena flos-aquae*. Wenn die Algenproben frisch waren, kam es bei den Versuchstieren nach Verfütterung schnell zum Tod. Nach kurzer Lagerung der Proben stellte sich nach Verfütterung kein Erfolg ein; nur intraperitoneale Injektion führte ad exitum. Die Todeszeit variierte beim Meerschweinchen zwischen sieben Minuten, 12 Stunden und mehr, je nach Menge und Toxizität des verabreichten Materials. Charakteristische Symptome waren bei schneller Todesfolge: Rastlosigkeit, Urinieren, Defäkieren, tiefe Atmung, Schwäche in

der Hinterhand, Niesen, Husten, Speicheln, Tränen, klonische Krämpfe und Tod. MASON und WHEELER (1942) beschreiben, daß nach Injektion von Extrakten aus *Microcystis aeruginosa* an Ratten, Mäuse, Meerschweinchen und Katzen, die Tiere mit Blässe, Hypotensien, Tachycardie, Hypothermie, Hyperglykämie und Atembeschwerden reagieren. Nach 20 bis 180 Minuten kamen sie ad exitum (VOGLER, 1967).

3.2.2. Süßwasserdinoflagellaten

Unter den im Süßwasser vorkommenden toxischen Algen gehören alle bis auf eine den Blaualgen an. Lediglich ein Süßwasserdinoflagellat, *Peridinium polonicum*, produziert ein Toxin, das zu Fischsterben geführt hat und bei Mäusen eine MLD von 250 mg/kg mit Todesfolge nach zwei Minuten aufweist (GENTILE, 1971).

Peridinium gehört zur Ordnung der Peridinales und der Unterordnung Peridiniinae und der Familie Peridiniaceae. *Peridinium* stellt eine mannigfaltige Gattung dar. Die Süßwasserarten haben eine Größe von 20 bis 60 μm . Er ist mit einer Längs- und Quersfurche und zwei Geißeln ausgestattet (FOTT, 1971).

Da er für Säugetiere bisher keine Bedeutung gezeigt hat, wird auf eine weitere Besprechung verzichtet.

3.2.3. Bedeutung und Nachweis der Süßwasseralgentoxine

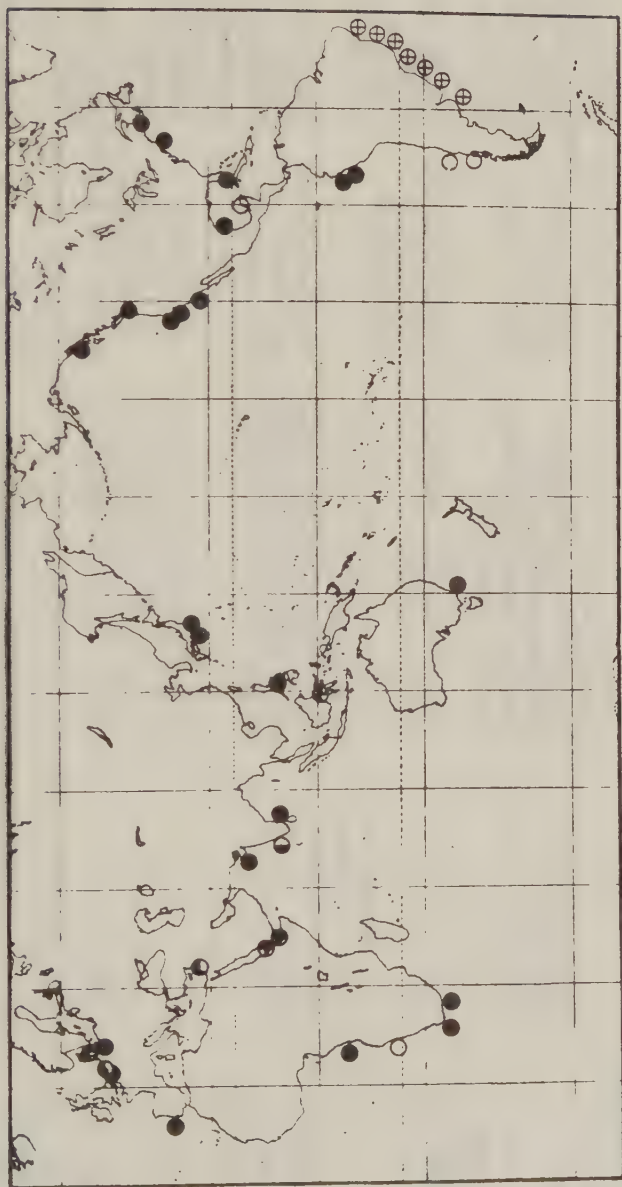
Da die Bedeutung und die Nachweismöglichkeiten der Süßwasseralgentoxine aus dem vorliegenden Text schon hervorgehen, soll hier auf eine Einzelaufführung verzichtet werden.

4. DISKUSSION

Toxinbildende Algen des Phytoplanktons kommen in Meer-, Brack- und Süßwasser vor. Sie sind praktisch in allen geographischen Breiten zu finden (Abb. 1) (BALLANTINE und ABBOTT, 1957; FITCH et al., 1934; McCOLLUM et al., 1968; McFARREN et al., 1960; PRAKASH und MEDCOF, 1962; ROBINSON, 1968 und SOMMER und MEYER, 1937). Die Toxinbildung ist von einer exzessiven Vermehrung der Algen abhängig, die in den betreffenden Bereichen nur zeitweise auftritt und von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. So spielen Salzgehalt, Wasser- und Lufttemperatur, Sonneneinstrahlung, Vitamingehalt des Wassers (Bakterien), organische und anorganische Substanzen (Nitrate und Phosphate) eine Rolle (CLARK, 1968; KALBE und TIESS, 1964; NEEDLER, 1949; PERRY und GORHAM, 1966; PRAKASH und MEDCOF, 1962; PRAKASH, 1967; RAHAT und REICH, 1963; SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968 und VOGLER, 1970). Die Einleitung ungenügend vorgereinigter Abwässer begünstigt die Algenblüten (VOGLER, 1967 und 1970).

In Tab. 1 findet sich eine Zusammenfassung der wesentlichen toxinbildenden Algen mit einigen chemischen Parametern und den toxikologischen Eigenschaften. Der Übersicht kann entnommen werden, daß von 14 aufgeführten toxischen Algen sieben bisher als für den Menschen gesundheitsschädlich befunden worden sind. Davon bilden vier (*Gonyaulax catenella*, *G. tamarensis*, *G. acatenella* und *Gymnodinium breve*) paralytische Gifte, die unter natürlichen Bedingungen vom Menschen nur über den Verzehr von Muscheltieren, in denen die Algentoxine gespeichert werden, aufgenommen werden. Somit bilden sie für andere Säuger keine unmittelbare Gefahr.

Abb. 1: Geographische Verbreitung toxischer Algen ("red-tides")
(BALLANTINE und ABBOTT, 1957)



Zeichenerklärung: ● Dinoflagellaten; ◐ Chrysophyceen; ● Chloromonadophyceen; ⊕ Blaualgen;
◑ Dinoflagellaten und Blaualgen; ○ nicht identifizierte toxische Algen.

Tab. 1: Toxinbildende Algenarten *

Giftige Algen Art	Chem. Zus. setzung	Toxine	Toxikologische Eigenschaften	
			Chem. Eigenschaften Mensch	Tier
<u>Meerwasseralgen</u>				
GONYAULAX -catenella	$C_{10}H_{17}O_4N_7 \cdot 2 HCl$ (Mol.-Gew. 372)	wasserlöslich, unlöslich in Fettlösungsmitteln, hitze- stabil, alkalilabil, dialysier- bar, opt. Rotation 130°	Paralyse, Exitus letalis nach Muschelverzehr	Exitus letalis: Fische Mäuse (i. p. Injektion)
-acatenella	n. b.	ähnlich wie bei G. catenella und G. tamarensis	Paralyse, Exitus letalis nach Muschelverzehr	Exitus letalis: Fische Mäuse (i. p. Injektion)
-tamarensis	n. b.	ähnlich dem Saxitoxin, saurer und gefrorener Extrakt bleibt Monate bis ein Jahr toxisch	Paralyse, Exitus letalis nach Muschelverzehr	Exitus letalis: Fische Mäuse (i. p. Injektion)
-polyedra	n. b.	Saxitoxin-ähnlich	n. b.	Exitus letalis: Fische
-monilata	n. b.	n. b.	n. b.	Exitus letalis: Fische
GYMNODINIUM -veneficum	n. b., wahrscheinlich hohes Mol.-Gew.	in Wasser und höheren Alko- holen löslich, unlöslich in Äther oder Chloroform, in- stabil in Säuren, wird durch heiße Lauge zerlegt, in neu- tralen Lösungen mehr oder weniger thermostabil	n. b.	Exitus letalis: Fische Mollusken Mäuse (i. p. Injektion)

Toxinbildende Algenarten (1. Forts.)

Giftige Algen Art	Chem. Zus. setzung	Toxine	Toxikologische Eigenschaften	
			Mensch	Tier
-breve	$C_{90}H_{162}O_{17}P$ (Mol.-Gew. 650)		löslich in Fettlösungsmitteln, unlöslich in Petroleumäther, in neutralem und saurem Wasser, in 5 %igem Natrium- bicarbonat	leichte Erkrankung nach Muschelver- zehr Todesfälle Mäuse (i. p. Injektion) Küken (oral)
PRYMNESIUM -parvum	saponin-ähnliche Substanz, besteht aus drei Kompo- nenten, Trennung noch nicht gelungen		nach Unterkühlung noch wirk- sam, zunehmende Toxizität bei steigender Alkalität des Lösungsmittels und bei stei- gendem Calciumionengehalt	Exitus letalis: Fische
<u>Süßwasseralgen</u> NODULARIA -spumigena	C-Phycocyan, ein Biliproteid (Chromoproteid)		n. b.	Paralyse, Exitus letalis bei großen und kleinen Haus- tieren
GLEOTRICHIA -echinulata	n. b.		n. b.	Exitus letalis bei Haustieren

Giftige Algen Art	Toxine		Toxikologische Eigenschaften	
	Chem. Zus. setzung	Chem. Eigenschaften	Mensch	Tier
APHANIZOMENON				
-flos-aquae	n. b.	löslich in Wasser und Methanol, thermo- und säurestabil, alkalilabil, leicht dialysierbar, weder durch Lufttrocknung noch durch 4stündige UV-Bestrahlung zerstörbar	Gastroenteritis, bei Kontakt Dermatitis und Konjunktivitis	Paralyse, Exitus letalis bei großen und kleinen Haustieren und Fischen
ANABAENA				
-flos-aquae	VFDF - Alkaloid (Mol.-Gew. 300)	löslich in Wasser und Äthanol, thermo-, Licht- und alkalilabil	Gastroenteritis, bei Kontakt Dermatitis	Paralyse, Exitus letalis bei großen und kleinen Haustieren
MICROCYSTIS				
-aeruginosa	saures, cyclisches Peptid mit sieben Aminosäuren	besitzt zwei Faktoren, FDF und SDF, wasserlöslich, löslich in 96 %igem Alkohol, thermostabil in neutralen Lösungen bis 120°C, alkalilabil, läßt sich durch Aluminiumsulfatfällung nicht zerstören	Gastroenteritis, Dysenterie, bei Kontakt Konjunktivitis und Urticaria	Exitus letalis bei großen und kleinen Haustieren und Fischen
Süßwasserflagellat				
PERIDINIUM				
-polonicum	n. b.	n. b.	n. b.	Exitus letalis: Fische, Mäuse (i. p. Injektion)

Seevögel, die verendete Fische fressen, sind einer Vergiftung ausgesetzt (COULSON et al., 1968). Die drei übrigen human-toxinogenen, im Süßwasser lebenden Algen (*Microcystis aeruginosa*, *Aphanizomenon flos-aquae* und *Anabaena flos-aquae*) verursachen beim Menschen, wenn sie mit Trinkwasser aufgenommen werden, gastrointestinale Erkrankungen bzw. beim äußerlichen Kontakt Dermatitis und Konjunktivitis (COHEN und REIF, 1953; DILLENBERG und DEHNEL, 1960; HEISE, 1951; SCHWIMMER und SCHWIMMER, 1964; STEPANEK et al., 1963; TISDALE, 1931; VELDEE, 1931 und VOGLER, 1967). Auf Fische allein wirken unter natürlichen Bedingungen fünf Algen (*Gonyaulax monilata* und *polyedra*, *Prymnesium parvum*, *Peridinium polonicum* und *Gymnodinium veneficum*), wobei die beiden erstgenannten nicht einmal für Versuchsmäuse toxisch sind (ABBOTT und BALLANTINE, 1957; ALDRICH, RAY und WILSON, 1967; CONNELL und CROSS, 1950; GENTILE, 1971; LIEBERT und DEERNS, 1920; OTTERSTROM und STEEMANN NIELSEN, 1939; PRAKASH und TAYLOR, 1966; REICH und ASCHNER, 1947; SCHRADIE und BLISS, 1962 und VALKANOW, 1964). Bei *Gymnodinium breve* ist die neuromuskuläre Wirkung am Versuchstier festgestellt worden (McFARREN et al., 1965).

Daß über die Schädigungen anderer Säuger durch toxische marine Dinoflagellaten keine Berichte vorliegen, hat seine Ursache wohl darin, daß die entsprechenden Mollusken nicht zum normalen Futter von Säugetierpopulationen gehören. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, daß Vergiftungen, z.B. durch an diesen Toxinen verendete Fische, die an Nutztiere, eventuell auch in Form von Fischmehl verfüttert wurden, aufgetreten sind. Dagegen sind bei Nutztieren Vergiftungen mit paralytischen Erscheinungen (neuromuskuläre Wirkung) durch die Blaualgen

des Süßwassers (*Microcystis aeruginosa*, *Nodularia spumigena*, *Gleotricha echinulata*, *Aphanizomenon flos-aquae* und *Anabaena flos-aquae*) beschrieben worden (ARTUR, 1889; FITCH et al., 1934; FRANCIS, 1878; KALBE und TIESS, 1964; NELSON, 1903 bis 1904; OLSON, 1960 und PRESCOTT, 1948), während durch die Toxine dieser Algen beim Menschen keine neuromuskulären Schädigungen, sondern enterale Gesundheitsschädigungen auftreten (DILLENBERG und DEHNEL, 1960; SCHWIMMER und SCHWIMMER, 1964; TISDALE, 1931 und VELDEE, 1931). Dieser Unterschied in der Giftwirkung ist auf die unterschiedlichen Mengen zurückzuführen, die von Nutztieren bzw. von Menschen aufgenommen werden. Erstgenannte nehmen beim Trinken große Wassermengen mit den darin enthaltenen Toxinen auf, während der Mensch über die öffentliche Wasserversorgung, in deren Leitungssystem die Toxine gelangt sind, oder beim Baden relativ geringe Wassermengen inkorporiert.

Um den Grad der Giftigkeit der Algentoxine abschätzen zu können, sind in Tab. 2 (MOSHER et al., 1964) die wichtigsten Toxine aufgeführt, wobei sie nach ihrem chemischen Charakter (Protein oder Nicht-Protein) unterteilt sind. Aus dieser hierarchischen Darstellung ist zu ersehen, daß die Algentoxine zu den stärksten Giften gehören. Das Muschelgift (Saxitoxin) wirkt, intraperitoneal in Mäuse injiziert, in einer niedrigeren Konzentration als Kobra-, Klapperschlangen- oder Curaretoxin. Von den Toxinen, die unter natürlichen Bedingungen oral aufgenommen werden, rangiert das Saxitoxin nach Botulismus-Toxin und Ricin an dritter Stelle und noch weit vor so giftigen Substanzen wie Strychnin und Muskarin.

Tab. 2: Toxizität verschiedener toxischer Substanzen

Toxin	minimale letale Dosis ($\mu\text{g/kg}$)	Herkunft	Form und/oder Struktur	Molekulargewicht
<u>Proteinartig</u>				
Botulinus Toxin A	0, 00003	Clostridium botulinum	kristallin, A	900.000
Tetanus Toxin	0, 0001	Clostridium tetani	kristallin	100.000
Ricin	0, 02	Ricinus communale (Rizinusstaude)		-
Dipterie Toxin	0, 3	Corynebacterium diphtheriae		72.000
Kobra-Neurotoxin	20	Naja naja (Kobra)		-
Crotalus-Toxin	60	Crotalus atrox (Klapperschlange)		-
<u>Nichtproteinartig</u>				
Kokoi Gift	2, 7	Phyllobates bicolor (Zweifarbentblattsteiger, Frosch)		400
Farichatoxin	8	Taricha torosa (kalif. Molch)	$(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8)$	319
Tetrodotoxin	8-20	Sphoeroides rubripes (Kugelfisch)	$(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8)$	319
Saxitoxin	9	Muscheltiere; gebildet durch Conyaulax catenella (Dinoflagellat), der durch Muscheln aufgenommen wird	$(\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2 \text{HCl})$	372
Aphanizomenon-Toxin	50-100	Aphanizomenon flos-aquae (blau-grüne Alge)		300
Microcystis-FDF	100	Microcystis aeruginosa (blau-grüne Alge)	Zyklisches Polypeptid	2.600
Anabaena-VFDF	250	Anabaena flos-aquae (blau-grüne Alge)	Alkaloid	300

Tab. 2: Toxizität verschiedener toxischer Substanzen (Forts.)

Toxin	minimale letale Dosis (µg/kg)	Herkunft	Form und/oder Struktur	Molekulargewicht
Bufotoxin	390	Bufo vulgaris (Kröte)	Vulgarobufotoxin ($C_{40}H_{64}N_4O_{10}$)	757
Curare	500	Chondodendron tomentosum (Paraira-Wurzel)	d-Tubocurarin ($C_{38}H_{44}N_2O_6Cl_2$)	696
Strychnin	500	Strychnos nux-vomica (Brechnuß)	($C_{21}H_{22}N_2O_2$)	334
Muskarin	1.100	Amanita muscaria (Fliegenpilz)	($C_9H_{20}O_2NCl$)	210
Saman darin	1.100	Salamandra maculosa (Salamander)	($C_{19}H_{22}O_2N$)	397
Glenodin-Toxin	2.500	Peridinium polonicum (Süßwasser-Dinoflagellat)	Alkaloid	-
Diisopropylfluorophosphat	3.000		Synthet. Nervengas (C_3H_7) PO_3F	
Natriumcyanid	10.000		Synthet. NaCN	-

Die Angaben wurden der Arbeit von MOSHER und Mitarbeiter (Science 144 1964, 1100) entnommen. Die minimalen letalen Dosen beziehen sich mit Ausnahme der Daten bei Ricin (Meerschweinchen) sowie Bufotoxin und Muskarin (Katze) auf die Maus.

Der Vergleich ist allerdings nur bedingt möglich, da Algentoxine schicksalsgemäß oral aufgenommen werden. Auch die übrigen Algentoxine mit Ausnahme des Glenodin-Toxins rangieren in ihrer Giftigkeit unmittelbar hinter dem Saxitoxin. Die Beurteilung der Toxizität von Algentoxinen über die Mäuseeinheit wird in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

Hervorstechendes toxikologisches Merkmal der wichtigsten Algentoxine ist die Wirkung im neuromuskulären Bereich, wobei es letztlich zur Paralyse der Atmungsmuskulatur kommt (EVANS, 1965 und 1969 und KAO et al., 1967). Die neuromuskuläre Wirkung der marinen Algentoxine, unter denen das von *Gonyaulax catenella* besonders eingehend erforscht wurde, beruht darauf, daß sie schon in geringen Konzentrationen das Einströmen von Natriumionen durch Nerven- und Muskelzellmembranen verhindern (KAO und NISHIYAMA, 1965). Dabei nimmt man an, daß die Zellmembranen von den Ionen durch für diese spezifische Kanäle durchquert werden, die durch das Gift mechanisch blockiert werden. Dadurch wird die für die Muskelaktivität notwendige Depolarisation verhindert (DETTBARN et al., 1965).

Die neuromuskuläre Wirkung der Süßwasseralgen wird mit einer ähnlichen Veränderung des Aktionspotentials in den Nerven- und Muskelfasern erklärt (SAWYER, GENTILE und SASNER, 1968).

Eine Ausnahme hinsichtlich der toxikologischen Wirkung machen die Dinoflagellaten *Gymnodinium veneficum* und *Gymnodinium breve*. Diese bewirken ein vermehrtes Einfließen von Natriumionen durch die Membranen, so daß die Repolarisation verhindert wird (ABBOTT und BALLANTINE, 1957 und BALLANTINE und ABBOTT, 1957). Abgesehen von einer leichten Erkrankung, die

diese Toxine beim Menschen verursachen, können sie vernachlässigt werden.

Als weitere Wirkung der marinen Dinoflagellaten ist eine Blutdruckverminderung beobachtet worden, deren Ursache in der Beeinflussung peripherer Nerven- und Muskelzellen durch das Toxin zu liegen scheint (EVANS, 1969 und KAO et al., 1967).

Die toxischen Blaualgen rufen - wie schon auf S. 39 erwähnt - nach Inkorporation beim Menschen primär gastrointestinale Störungen hervor, während es durch Kontakt mit den Giften z. B. beim Baden zu Haut- und Schleimhauterkrankungen kommt.

Die praktische Bedeutung der Algentoxine hat verschiedene Aspekte: Die Lebensmittelvergiftungen durch Muscheltiere stehen wegen ihres besonders drastischen Verlaufs im Vordergrund. Sie haben nur regionale Bedeutung und beschränken sich im allgemeinen auf kleinere Menschengruppen. Durch die Distribution von Muscheln in Form von Konserven auf größere Konsumgebiete steigt das Risiko auch für Verbraucher, die nicht in den gefährdeten Gebieten leben. Ob auf diesem Weg schon Vergiftungen ausgelöst wurden, ist allerdings nicht bekannt.

Eine potentielle Gefahr bilden die marinen toxischen Algenarten auch für landwirtschaftliche Nutztiere, an die Fisch- und Algenmehle verfüttert werden. Zweifellos darf diese Gefahr nicht überbewertet werden. Dennoch sollten Fischmehlfabrikanten, deren Verarbeitungsbetriebe in der Nähe von gefährdeten Küstenstrichen liegen, auf die Möglichkeit hingewiesen werden, daß durch Algentoxine Fische getötet werden, und daß im Falle eines gehäuften Sterbens von Fischen diese Algentoxine enthalten können und daher nicht zu Fischmehl verarbeitet werden dürfen. Für die Algenmehlherstellung gilt Entsprechendes. Während der

Zeit von giftigen Algenblüten dürfen Algen nicht für die Algenmehlherstellung gerntet werden. Gleiches gilt auch für die Verarbeitung von Algen zu Lebensmitteln und Lebensmittelzusätzen (Alginat, Agar-Agar u.a.m.). Die giftigen Algen kommen allerdings nur als Begleitstoffe in Betracht, da für die Herstellung von Algenmehl, Alginat u.dgl. keine Planktonalgen verwendet werden.

Einen besonderen Schwerpunkt bilden die toxinbildenden Algen des Süßwassers. Wenn sie sich in Oberflächengewässern vermehren, die zur Trinkwassergewinnung herangezogen werden, kann die menschliche Gesundheit, wie Massen-Gastroenteritiden beweisen, gefährdet werden (SCHWIMMER und SCHWIMMER, 1964; TISDALE, 1931 und VELDEE, 1931). Die Gefährdung des Menschen durch Trinkwasser steigt mit fortschreitender Industrialisierung, die eine vermehrte Inanspruchnahme von Oberflächengewässern nach sich zieht. Ungenügend vorgeklärte Abwässer, in die Oberflächengewässer eingeleitet, begünstigen das Algenwachstum im allgemeinen (VOGLER, 1967 und 1970). Dadurch, daß die Toxine der Süßwasseralgen durch Zellzerfall frei werden, gelangen sie auch durch die Filtrationsvorrichtungen in die Trinkwasserversorgungssysteme.

Wenn an toxischen Blaualgen reiches Wasser zum Trinken dient, kann Massensterben von landwirtschaftlichen Nutztieren beobachtet werden, wie schon auf S. 40 erwähnt.

Während zahlreiche Berichte über Vergiftungen landwirtschaftlicher Nutztiere vorliegen und auch der Wirkungsmechanismus der Toxine relativ gut bekannt ist, liegen keine Angaben über den Verbleib in dem bzw. die Ausscheidung der Gifte aus dem

Organismus vor. Es sind auch keine Berichte darüber zu finden, ob es nach dem Verzehr von Lebensmitteln, die von erkrankten oder sogar von verendeten Tieren gewonnen wurden, zu Gesundheitsschädigungen beim Menschen gekommen ist. Die gleiche Fragestellung ergibt sich auch hinsichtlich einer eventuellen Verfütterung von Fisch- und Algenmehlen.

Auf die mit u.U. wirtschaftlichen Schäden verbundenen Vergiftungen durch Algentoxine in Fischzuchten, Geflügelbeständen sowie Austern- und Muschelzuchten (BALLANTINE und ABBOTT, 1957; DAVIS, 1948; GUNTER et al., 1948; KALBE und TIESS, 1964; OTTERSTROM und STEEMANN NIELSEN, 1939; REICH und ASCHNER, 1947 und VALKANOW, 1964) soll hier nicht weiter eingegangen werden, da sie außerhalb der Thematik der Arbeit liegen.

Folgende Heil- und Schutzmaßnahmen gegen Algentoxinvergiftungen werden heute angewendet oder stehen im Versuch: Da ein Antidot gegen die Toxine unbekannt ist, erstreckt sich die Behandlung erkrankter Menschen nur auf eine künstliche Beatmung (MEYER, 1953 und SCHANTZ, 1960). Versuche, eine passive Immunisierung mit Antiserum zu erreichen, und zwar über die Bildung von Haptenen, sind bisher erfolgversprechend verlaufen oder noch nicht praktikabel (JOHNSON et al., 1964). So hat die Prophylaxe vorrangige Bedeutung. Das Seewasser wird in gefährdeten Gebieten prophylaktisch auf den Gehalt an toxischen Algen untersucht; ebenso die Muscheln. Bei Gefahr des vermehrten Auftretens toxischer Algen wird der Fischerei bzw. der Fischindustrie ein Fang- bzw. Produktionsverbot auferlegt (SCHANTZ, 1971). Muschelkonserven sollten durch die Lebensmittelüber-

wachung stichprobenweise auf Gehalt an Algentosinen untersucht werden. Es wäre zweckmäßig und ausreichend, wenn eine Untersuchungsstelle in der Bundesrepublik Deutschland, und zwar ein Veterinäruntersuchungsamt, für diese Aufgaben spezialisiert werden könnte. Von hier aus könnten insbesondere Importe von Muscheln aus gefährdeten Gebieten mittel gelegentlichen Stichproben kontrolliert werden. Standardtoxine würden dazu von der Food and Drug Administration zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus könnten von diesem Amt auch Kontrollen gefährdeter Gegenden im Inland übernommen werden. Auch die Aufklärung der Bevölkerung in diesen Gebieten könnte von hier aus geleitet werden.

Um ein gefährliches Anwachsen der Süßwasseralgentoxine im Trinkwassersystem zu verhindern, muß primär die Abwasserreinigung optimiert werden. Daneben sollten die Trinkwasserversorgungssysteme regelmäßig überwacht werden. Dieser Kontrolle sollte zweckmäßigerweise den lokalen Abwasserbiologen übertragen werden, die notfalls in Fragen des Toxinnachweises mit dem vorgeschlagenen Spezialinstitut Verbindung aufnehmen müßten.

Schließlich sollten in Gebieten, deren Oberflächengewässer algentoxingefährdet gelten, die für Nutztiere Verantwortlichen über die Gefahren, die durch Algentoxine gegeben sind, bzw. über deren Abwendung informiert werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Algtoxine haben einerseits in einigen küstennahen Gebieten (Meeresalgen) andererseits in Binnengewässern (Süßwasser-algen) Bedeutung. Toxine aus Meeresalgen können über Muschel-fleisch beim Menschen Lebensmittelvergiftungen hervorrufen, die sich je nach Dosis in neuromuskulär bedingter fortschreitender Paralyse eventuell mit Atemlähmung äußern. Auf Fische und andere Meerestiere sowie auf Meeresvögel, die vergiftete Fische aufnehmen, wirken die Toxine der Meeresalgen ebenfalls tödlich. Laboratoriumstiere (Mäuse und Küken) sterben nach intraperi-tonealer Injektion von Extrakten toxinhaltiger Meeresalgen. Obwohl Vergiftungen bei anderen Säugern durch Toxine der Meeresalgen nicht bekannt sind, ist nicht auszuschließen, daß über Fischmehle, die unter Verwendung Algtoxin-vergifteter Fische hergestellt werden, oder über Algenmehle, die aus während einer Algenblüte geernteten Algen gewonnen werden, bei landwirtschaftlichen Nutz-tieren Algtoxinvergiftungen entstehen.

Toxine aus Süßwasseralgen induzieren beim Menschen - oral mit dem Trinkwasser aufgenommen - gastrointestinale Störungen mit dysenterieähnlichen Symptomen, während durch äußerlichen Kontakt Haut- und Schleimhautveränderungen hervorgerufen werden; Todes-fälle sind in diesem Zusammenhang nicht beschrieben worden. Massenvergiftungen von kleinen und großen Haustieren durch diese Toxine werden aus vielen Teilen der Erde berichtet. Die Intoxikation äußert sich in fortschreitender Paralyse.

Da gegenwärtig weder ein Antidot gegen Algtoxine noch spezi-fische Antisera entwickelt sind, beschränkt sich die Therapie beim erkrankten Menschen auf künstliche Beatmung. Als

prophylaktische Schutzmaßnahmen werden in einigen Gebieten Routineuntersuchungen des Meerwassers auf toxinbildende Algen durchgeführt und bei Gefahr Fischfang- und Muschelsammelverbot sowie Verarbeitungsverbot für diese Produkte erlassen. Auch Fisch- und Algenmehlproduktionsbetriebe müßten dieser Kontrolle unterliegen. Gefährdete Binnengewässer sollten im Hinblick auf die Entstehung von Algentoxinen unter Berücksichtigung der eingeleiteten Abwässer ebenfalls beobachtet werden, um der Gefahr einer Trinkwasserintoxikation vorzubeugen. Beratung und Information über Algentoxine für Viehzüchter, die in der Nähe von Algentoxin-gefährdeten Binnengewässern Nutztiere halten, erscheint erforderlich.

5. SUMMARY

Phytoplanktontoxins (algal toxins) cause intoxications of mammals in maritime areas (marine algae-Dinoflagellatae) and at fresh waters (blue-green algae). Toxins of marine algae lead to food poisoning of man via consumption of shellfish meat. These toxins evoke a specific neuromuscular progressing paralysis and occasionally a respiratory paralysis. Marine algal toxins can also be lethal to fish, other marine animals, and sea birds consuming poisoned fish. It can not be excluded that feedstuffs manufactured from fish meal (out of poisonous fish) or algal meal (gained during the algal bloom) may cause intoxications of domestic animals.

Toxins of freshwater algae induce via drinking water in man gastrointestinal disorders and by external contact skin and mucosa alterations. Mortal cases in man by these algae are not known, whereas mass poisonings of different domestic animals have been reported. The intoxication results in progressing paralysis.

As there are neither antidotes nor specific antitoxins, the curative measures for sick persons are limited to symptomatic therapy (artificial respiration). Prophylactic measures (e. g. routine investigations of sea water concerning the content of toxin producing algae) are done in some areas, and in time of danger these areas are closed to harvesting fish and shellfish and the processing of these

foods is forbidden. Plants manufacturing fish meal or algal meal should also be controlled to prevent the danger of a drinking water intoxication. For an effective control the serological toxin assay should be improved. Endangered freshwater should be controlled too, especially with regard to the waste water let in. Information on algal toxins for the livestock breeder in the area of inland waters seems to be necessary.

6. SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS

ABBOTT, B. C. und D. BALLANTINE (1957):

The toxin from *Gymnodinium veneficum* Ballantine.

J. Marine Biolog. Assoc. 36, 169-189.

AKIBA, T. und Y. HATTORI (1949):

Food poisoning caused by eating asari (*Venerupis semidecussata*) and oyster (*Ostrea gigas*) and studies on the toxic substance, venerupin.

Japan. J. Exp. Med. 20, 271-284.

ALDRICH, D. V., S. M. RAY und W. B. WILSON (1967):

Gonyaulax monilata: Population growth and development of toxicity in cultures.

J. Protozool. 14, 636-639.

ARTUR, J. C. (1889):

Bull. of the Minnesota Academy of Natural Sciences 3, 97.

Zit. nach VOGLER, G. (1967):

BALLANTINE, D. und B. C. ABBOTT (1957):

Toxic marine flagellates; their occurrence and physiological effects on animals.

J. gen. Microbiol. 16, 274-281.

BENDIEN, W. M. und H. SOMMER (1941):

Purification of paralytic shellfish poison by filtration through active charcoal.

Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 48, 715-717.

BISHOP, C. T., E. F. L. J. ANET und P. R. GORHAM (1959):

Isolation and identification of the fast-death-factor in *Microcystis aeruginosa* NRC-1.

Can. J. Biochem. Physiol. 37, 453-471.

BOND, R. M. und J. C. MEDCOF (1958):

Epidemic shellfish poisoning in New Brunswick, 1957.

Can. Med. Assoc. J. 79, 19-24.

BONEFF, D. (1965):

Die neue Trinkwasserversorgung der Stadt Sofia.

Wiss. Zschr. d. K.-M. Univ. Leipzig, Math. Nat. R. 14, 257-260.

BRIEGER, L. (1889):

Zur Kenntniss des Tetanin und Mytilotoxin.

Arch. Pathol. Anat. Physiol. 112, 549-551.

BURKE, J. M., J. MARCHISOTTO, J. J. A. McLAUGHLIN und L. PROVASOLI (1960):

Analysis of the toxin produced by *Gonaaulax catenella* in axenic culture.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 90, 837-842.

CLARK, R. B. (1968):

Biological causes and effects of paralytic shellfish poisoning.
Lancet II, 770-772.

COHEN, S. G. und C. B. REIF (1953):

Cutaneous sensitization to blue-green algae.
J. Allergy. 24, 452-457.

CONNELL, C. H. und J. B. CROSS (1950):

Mass mortality of fish associated with the protozoan *Gonyaulax*
in the gulf of Mexico.
Science 112, 359-363.

COULSON, J. C., G. R. POTTS, I. R. DEANS und S. M. FRASER
(1968):

Mortality of shags and other sea birds caused by paralytic
shellfish poison.
Nature 220, 23-24.

DAVIS, C. C. (1948):

Gymnodinium brevis sp. nov., a cause of discolored water and
animal mortality in the gulf of Mexico.
Botan. Gaz. 109, 358-360.

DETTBARN, W. D., H. B. HIGMAN, E. BARTELS und
T. PODLESKI (1965):

Effects of marine toxins on electrical activity and K^{+} efflux
of excitable membranes.
Biochim. Biophys. Acta 94, 472-478.

DILLENBERG, H.O. und M.K. DEHNEL (1960):

Toxic waterbloom in Saskatchewan, 1959.

Can. Med. Assoc. J. 83, 1151-1154.

EVANS, M.H. (1964):

Paralytic effects of "paralytic shellfish poison" on frog nerve and muscle.

Brit. J. Pharmacol. 22, 470-485.

DERSELBE (1965):

Cause of death in experimental paralytic shellfish poisoning (PSP).

Brit. J. Exptl. Pathol. 46, 245-253.

DERSELBE (1968):

Topical application of Saxitoxin and Tetrodotoxin to peripheral nerves and spinal roots in cat.

Toxicon 5, 289-294.

DERSELBE (1969):

Mechanism of Saxitoxin and Tetrodotoxin poisoning.

Brit. Med. Bull. 25, 263-267.

FITCH C.P., L.M. BISHOP, W.L. BOYD, R.A. GORTNER, C.F. ROGERS und J.E. TILDEN (1934):

"Water bloom" as a cause of poisoning in domestic animals.

Cornell Vet. 24, 30-39.

FOTT, B. (1971):

Algenkunde, 2. Aufl.

VEB Gustav Fischer Verlag, Jena.

FRANCIS, G. (1878):

Poisonous Australian Lake.

Nature 18, 11-12.

GENTILE, J.H. (1971):

Blue-Green and Green Algal Toxins.

In KADIS, S., A. CIEGLER und J.A. SAMUEL:

"Microbial Toxins" 7, 27-66.

Academic Press New York und London.

GENTILE, J.H. und T.E. MALONEY (1969):

Toxicity and environmental requirements of a strain of

Aphanizomenon flos-aquae (L.) Ralfs.

Can. J. Microbiol. 15, 165-173.

GLOMBITZA, K.W. (1970):

Nervengifte aus Plankton.

Dtsch. Apoth. Ztg. 110, 713-728.

GORHAM, P.R. (1960):

Toxic waterblooms of blue-green algae.

Can. Vet. J. 1, 235-245.

DERSELBE (1964):

Toxic algae.

In JACKSON, D.F.:

"Algae and Man" S. 307-336.

Plenum Press, New York.

DERSELBE (1970):

Personal communication.

Zit. nach GENTILE, J.H. (1971).

GORHAM, P.R., J. McLACHLAN, U.T. HAMMER und
W.K. KIM (1964):

Isolation and culture of toxic strains of *Anabaena flos-aquae*
(Lyngb.) de Bréb.

Verh. Internat. Verein. Limnol. 15, 796-804.

GUNTER, G., R.H. WILLIAMS, C.C. DAVIS und SMITH,
F.G. WALTON (1948):

Catastrophic mass mortality of marine animals and coincident
phytoplankton bloom on the west coast of Florida, November
1946 - August 1947.

Ecol. Monogr. 18, 309.

Zit. nach SPIKES, J.J., S.M. RAY, D.V. ALDRICH und
J.B. NASH (1968).

HAMMER, U.T. (1964):

The succession of "bloom" species of blue-green algae and
some causal factors.

Verh. Internat. Verein. Limnol. 15, 829-836.

HEISE, H.A. (1951):

Symptoms of hay fever caused by algae. II. Microcystis, another form of algae producing allergenic reactions.

Ann. of Allergy 9, 100-101.

HILLE, B. (1968):

Pharmacological modifications of the sodium channels of frog nerve.

J. Gen. Physiol. 51, 199-219.

HÖHNE, E. (1963):

Biologische, chemische und physikalische Untersuchungen an den Trinkwasserteichen der Stadt Freiberg (Sachsen).

Wiss. Zschr. d. K.-M. Univ. Leipzig, Math. Nat. R. 12, 193-231.

HUBER-PESTALOZZI, G. (1938):

Das Phytoplankton des Süßwassers.

In THIENEMANN, A.: "Die Binnengewässer" 16, Teil 1.

E. Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart.

DERSELBE (1950):

Das Phytoplankton des Süßwassers.

In THIENEMANN, A.: "Die Binnengewässer" 16, Teil 3.

E. Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart.

HUGHES, E.O., P.R. GORHAM und A. ZEHNDER (1958):
Toxicity of a unialgal culture of *Microcystis aeruginosa*.
Can. J. Microbiol. 4, 225-236.

JACKIM, E. und J. GENTILE (1968):
Toxins of a blue-green alga: Similarity to Saxitoxin.
Science 167, 915-916.

JOHNSON, H.M., P.A. FREY, R. ANGELOTTI,
J.E. CAMPBELL und K.H. LEWIS (1964):
Haptenic properties of paralytic shellfish poison conjugated
to proteins by formaldehyde treatment.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 117, 425-430.

KALBE, L. und D. TIESS (1964):
Entenmassensterben durch *Nodularia*-Wasserblüte am Kleinen
Jasmunder Bodden auf Rügen.
Arch. Exper. Vet. Med. 18, 535-555.

KAO, C.Y. und A. NISHIYAMA (1965):
Actions of Saxitoxin on peripheral neuromuscular systems.
J. Physiol. 180, 50-66.

KAO, C.Y., T. SUZUKI, A.L. KLEINHAUS und
M.J. SIEGMAN (1967):
Vasomotor and respiratory depressant actions of Tetrodotoxin
and Sacitoxin.
Arch. Int. Pharmacodyn. 165, 438-450.

LIEBERT, F. und W. M. DEERNS (1920):

Verh. Rijksinst. Vissch. Onderz 1, 81-93.

Zit. nach VOGLER, G. (1967).

LINGELBACH, H. (1961):

Betrachtungen über die chemischen Verhältnisse in der
Saidenbach- und Unteren Neunzehnhainer Talsperre und
ihre Auswirkungen.

Wiss. Zschr. d. K.-M. Univ. Leipzig, Math. Nat. R. 10,
103-105.

MARTIN, D. F. und A. B. CHATTERJEE (1969):

Isolation und characterization of a toxin from the Florida
red tide organism.

Nature 221, 59.

MASON, M. F. und R. E. WHEELER (1942):

Observations upon the toxicity of blue-green algae.

Fed. Proc. Amer. Soc. Exp. Biol. 1, 124.

McCOLLUM, J. P. K., R. C. M. PEARSON, H. R. INGHAM,
P. C. WOOD und H. A. DEWAR (1968):

An epidemic of mussel poisoning in North-East-England.

Lancet II, 767-770.

McFARREN, E.F., M.L. SCHAFER, J.E. CAMPBELL,
K.H. LEWIS, E.T. JENSEN und E.J. SCHANTZ (1960):
Public Health significance of paralytic shellfish poison.
In CHICHESTER, C.O., E.M. MRAK und G.F. STEWART:
"Advances in Food research" 10, 135-179.
Academic Press, New York und London.

McFARREN, E.F., H. TANABE, F.J. SILVA, W.B. WILSON,
J.E. CAMPBELL und K.H. LEWIS (1965):
The occurrence of a Ciguatera-like poison in oysters, clams
and Gymnodinium breve cultures.
Toxicon 3, 111-123.

McLEOD, J.A. und G.F. BONDAR (1952):
A case of suspected algal poisoning in Manitoba.
Can. J. Public Health 43, 347-350.

MEYER, K.F. (1953):
Food poisoning (shellfish poisoning).
New. Engl. J. Med. 249, 843-852.

MÖLLER, F. (1964):
Oscillatorienseen als Badegewässer.
Zschr. f.d. ges. Hygiene u. ihre Grenzgeb. 10, 850-861.

MOLD, J.D., J.P. BOWDEN, D.W. STANGER, J.E. MAURER,
J.M. LYNCH, R.S. WYLER, E.J. SCHANTZ und B. RIEGEL (1957)
Paralytic shellfish poison VII. Evidence for the purity of the
poison isolated from toxic clams and mussels.
J. Am. Chem. Soc. 79, 5235-5238.

MOSHER, H.S., F.A. FUHRMAN, H.D. BUCHWALD und
H.G. FISCHER (1964):

Tarichatoxin-Tetrodotoxin: A potent Neurotoxin.

Science 144, 1100-1110.

NARAHASHI, T., J.W. MOORE und W.R. SCOTT (1964):

Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in
lobster giant axons.

J. Gen. Physiol. 47, 965-974.

NEEDLER, A.B. (1949):

Paralytic shellfish poisoning and *Gonyaulax tamarensis*.

J. Fish. Res. Board Can. 7, 490-504.

NELSON, N.P.B. (1903-1904):

Bot. Stud. 3, 51.

Zit. nach GENTILE, J.H. (1971):

OLSON, T.A. (1960):

Water poisoning - a study of poisonous algae blooms in
Minnesota.

Amer. J. Publ. Health 50, 883-884.

OTTERSTROM, C.V. und E. STEEMANN NIELSEN (1939):

Two cases of extensive mortality in fishes caused by the
flagellate *Prymnesium parvum*, Carter.

Rept. Danish. Biol. Stat. 44, 5-24.

OZEKI, M. und H. GRUNDFEST (1967):

Crayfish muscle fiber: Ionic requirements for depolarizing synaptic electrogenesis.

Science 155, 478-481.

PARNAS, J. und B.C. ABBOTT (1965):

Physiological activity of the ichthyotoxin from *Prymnesium parvum*.

Toxicon 3, 133-145.

PERRY, J. und P.R. GORHAM (1966):

Abstr. Phycol. Soc. Am. p. 4.

Zit. nach GENTILE, J.H. (1971).

PINTO, J.S. und E.S. SILVA (1956):

Notes e Estudos Inst. Biol. Maritima 2, 1.

Zit. nach VOGLER, G. (1967).

PRAKASH, A. (1963):

Source of paralytic shellfish toxin in the Bay of Fundy.

J. Fish. Res. Bd. Canada 20, 983-996.

DERSELBE (1967):

Growth and toxicity of a marine dinoflagellate, *Gonyaulax tamarensis*.

J. Fish. Res. Bd. Canada 24, 1589-1606.

PRAKASH, A. und J. C. MEDCOF (1962):

Hydrographic and meteorological factors affecting shellfish toxicity at Head Harbour, New Brunswick.

J. Fish. Res. Bd. Canada 19, 101-112.

PRAKASH, A. und F. J. R. TAYLOR (1966):

A "Red Water" bloom of *Gonyaulax acatenella* in the strait of Georgia and its relation to paralytic shellfish toxicity.

J. Fish. Res. Bd. Canada 23, 1265-1270.

PRESCOTT, G. W. (1948):

Objectionable algae with reference to the killing of fish and other animals.

Hydrobiologia 1, 1-13.

PROVASOLI, L., J. J. A. McLAUGHLIN und M. R. DROOP (1957):

The development of artificial media for marine algae.

Arch. Mikrobiol. 25, 392-428.

RAFTERY, M. A. und C. O'HEOCHA (1965):

Amino acid composition and C-terminal residues of algal Biliproteins.

Biochem. J. 94, 166-170.

RAHAT, M. und T. L. JAHN (1965):

Growth of *Prymnesium parvum* in the dark; note on Ichthyotoxin formation.

J. Protozool 12, 246-250.

RAHAT, M. und K. REICH (1963):

The B₁₂ vitamins and growth of the flagellate *Prymnesium parvum*.

J. Gen. Microbiol. 31, 195-202.

RAY, S. M. und D. V. ALDRICH (1965):

Gymnodinium breve: Induction of shellfish poisoning in chicks.
Science 148, 1748-1749.

DIESELBEN (1967):

In RUSSEL, F. E. und P. R. SAUNDERS:

"Animal Toxins" S. 75-83.

Pergamon Press, Oxford.

Zit. nach SCHANTZ, E. J. (1971).

REICH, K. und M. ASCHNER (1947):

Mass development and control of the phytoflagellate *Prymnesium parvum* in fish ponds in Palestine.

Palestine J. Botany 4, 14.

Zit. nach REICH, K., F. BERGMANN und M. KIDRON (1965).

REICH, K., F. BERGMANN und M. KIDRON (1965):

Studies of the homogeneity of Prymnesin, the toxin isolated from *Prymnesium parvum* Carter.

Toxicon 3, 33-39.

RIEGEL, B., D.W. STANGER, D.M. WIKHOLM, J.D. MOLD und H. SOMMER (1949):

Paralytic shellfish poison V. The primary source of the poison, the marine plankton organism, *Gonyaulax catenella*.

J. Biol. Chem. 177, 7-11.

ROBINSON, G.A. (1968):

Distribution of *Gonyaulax tamarensis* Lebour in the western North Sea in April, May and June 1968.

Nature 220, 22-23.

SALKOWSKI, E. (1885):

Zur Kenntnis des Giftes der Miesmuschel (*Mytilus edulis*).

Arch. Pathol. Anat. Physiol. 102, 578-592.

SAWYER, P.J., J.H. GENTILE und J.J. SASNER Jr. (1968):

Demonstration of a toxin from *Aphanizomenon flos-aquae* (L.) Ralfs.

Can. J. Microbiol. 14, 1199-1204.

SCHANTZ, E.J. (1960):

Biochemical studies on paralytic shellfish poisons.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 90, 843-855.

DERSELBE (1966):

Biochemical studies on certain algal toxins.

In MATELS, R.I. und G.N. WOGAN:

"Biochemistry of some microbiol. toxins" p. 51-65.

M.I.T. Press, Cambridge, Mass und London.

DERSELBE (1969):

Studies on shellfish poisons.

J. Agr. Food Chem. 17, 413-416.

DERSELBE (1971):

The Dinoflagellate poisons.

In KADIS, S., A. CIEGLER und J.A. SAMUEL:

"Microbial Toxins" 7, 3-23.

Academic Press New York und London.

SCHANTZ, E.J., J.M. LYNCH, G. VAYVADA, K. MATSUMOTO
und H. RAPOPORT (1966):

The purification and characterization of the poison produced by
Gonyaulax catenella in axenic culture.

SCHANTZ, E.J., J.D. MOLD, D.W. STANGER, J. SHAVEL,
F.J. RIEL, J.P. BOWDEN, J.M. LYNCH, R.S. WYLER,
B. RIEGEL und H. SOMMER (1957):

Paralytic shellfish poison VI. A procedure for the isolation
and purification of the poison from toxic clam and mussel
tissues.

J. Am. Chem. Soc. 79, 5230-5235.

SCHRADIE, J. und C.A. BLISS (1962):

The cultivation and toxicity of *Gonyaulax polyedra*.

Lloydia 25, 214-221.

SCHWIMMER, D. und M. SCHWIMMER (1964):

Algae and Medicine.

In JACKSON, D.F.:

"Algae and Man" S. 368-412.

Plenum Press, New York.

SHILO, M. und R.F. ROSENBERGER (1960):

Studies on the toxic principles formed by the Chrysomonad

Prymnesium parvum Carter.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 90, 866-876.

SOMMER, H. und K.F. MEYER (1937):

Paralytic shellfish poisoning.

A.M.A. Arch. Pathol. 24, 560-598.

SOMMER, H., W.F. WHEDON, C.A. KOFOID und

R. STOHLER (1937):

Relation of paralytic shellfish poison to certain plankton
organism of the genus *Gonyaulax*.

A.M.A. Arch. Pathol. 24, 537-559.

SPIKES, J.J., S.M. RAY, D.V. ALDRICH und J.B. NASH (1968):

Toxicity variations of *Gymnodinium breve* cultures.

Toxicon 5, 171-174.

STAVRIC, B. und P.R. GORHAM (1966):

Can. Soc. Plant. Physiologists 7, 21.

Zit. nach GENTILE, J.H. (1971).

STEPANEK, M. et al. (1963):

Techn. of Water 7, 175.

Zit. nach VOGLER, G. (1967).

TAYLOR, F.J.R. (1968):

Parasitism of the toxin-producing dinoflagellate *Gonyaulax catenella* by the endoparasitic dinoflagellate *Amoebophrya ceratii*.

J. Fish. Res. Bd. Canada 25, 2241-2245.

TENNANT, A.D., J. NAUBERT and H.E. CORBEIL (1955):

An outbreak of paralytic shellfish poisoning.

Canadian Med. Assoc. J. 72, 436-439.

THESEN, J. (1902):

Studien über die paralytische Form von Vergiftung durch Muscheln (*Mytilus edulis* L.).

Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 47, 311-359.

TISDALE, E.S. (1931):

Epidemic of intestinal disorders in Charleston, West Virginia, occurring simultaneously with unprecedented water supply conditions.

Am. J. Public Health 21, 198-200.

TRAHMS, O.K. (1939):

Beiträge zur Ökologie küstennaher Brackwässer.

1. Das Plankton des Großen Jasmunder Boddens.

Arch. Hydrobiol. 35, 529-551.

UTERMÖHL, H. (1925):

Limnologische Phytoplanktonstudien.

Die Besiedelung ostholsteinischer Seen mit Schwebpflanzen.

Arch. Hydrobiol. Suppl. 5, 1-24.

VALKANOV, A. (1964):

Untersuchungen über prymnesium parvum Carter und seine
toxische Einwirkung auf die Wasserorganismen.

Kieler Meeresforsch. 20, 65-81.

VELDEE, M.V. (1931):

Epidemiological study of suspected water-borne gastroenteritis.

Am. J. Public Health 21, 1227-1235.

VENTZ, D. (1964):

Z. ges. Hyg. 7, 439.

Zit. nach VOGLER, G. (1967).

VOGLER, G. (1966):

Wiss. Zschr. d. K.-M. Univ. Leipzig, Math. Nat. R. 15, 425.

Zit. nach VOGLER, G. (1967).

DIESELBE (1967):

Intoxikationen von Mensch und Tier durch Phytoplankton-
toxine aus Oberflächengewässern.

Arch. Hyg. 151, 1-22.

DIESELBE (1970):

Phytoplanktontoxine in Trink-, Brauch- und Badewasser.

Naturw. Rdsch. 23, 291-294.

YNDESTADT, M. und S. HAUGE (1969):

Effekten av paralyserende muslinggift på kyllinger.

(Die Wirkung von paralytischem Muschelgift auf Küken.)

Nord. Vet. Med. 21, 337-341.

ZEHNDER, A. und P.R. GORHAM (1960):

Factors influencing the growth of *Microcystis aeruginosa* Kütz.

Emend. Elenkin.

Can. J. Microbiol. 6, 645-660.

Herrn Prof. Dr. G. TERPLAN möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas, seine jederzeit gern gewährte Anleitung und Anregung bei der Ausführung meiner Arbeit danken.

LEBENS LAUF

Am 21. 2. 1944 wurde ich, Ulrich Kapp, als Sohn des Kaufmanns Heinrich Kapp und seiner Ehefrau Marianne, geb. Schmelz, in Wernigerode/Harz geboren.

Ab 1950 besuchte ich die Volksschule in Stuttgart. 1965 schloß ich meine Schulzeit mit der Reifeprüfung an der Jugenddorf-Christophorus-Schule, Oberurff, ab. Im Sommersemester 1965 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München mein veterinärmedizinisches Studium, das ich am 12. Mai 1971 mit dem Staatsexamen abschloß. Seit Februar 1972 war ich mit meiner Doktorarbeit am Lehrstuhl für Hygiene und Technologie der Milch beschäftigt.

